

КЛАССИКИ

н а у к и

И. И. МЕЧНИКОВ



**НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ
В ИНФЕКЦИОННЫХ
БОЛЕЗНЯХ**



URSS

И. И. Мечников

**НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ
В ИНФЕКЦИОННЫХ
БОЛЕЗНЯХ**

Издание третье



URSS
МОСКВА

Мечников Илья Ильич

Невосприимчивость в инфекционных болезнях. Изд. 3-е. — М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2012. — 712 с. (Классики науки.)

Вниманию читателей предлагается фундаментальный труд выдающегося отечественного биолога И. И. Мечникова (1845–1916), в котором разбираются вопросы невосприимчивости к болезням и обосновывается фагоцитарная теория иммунитета. Автор рассматривает естественную и искусственную невосприимчивость, врожденный и приобретенный иммунитет; освещает невосприимчивость против микробов и против токсинов. Описывается невосприимчивость кожи и слизистых оболочек, обеспечивающая их защитную функцию. В работе также содержатся сведения о невосприимчивости одноклеточных организмов и многоклеточных растений. В конце книги представлен исторический очерк развития знаний об иммунитете.

Книга будет полезна биологам, врачам, студентам медицинских вузов, а также историкам науки.

Издательство «Книжный дом «ЛИБРОКОМ».

117335, Москва, Нахимовский пр-т, 56.

Формат 60×90/16. Печ. л. 44,5. Зак. № ПЖ-53.

Отпечатано в ООО «ЛЕНАНД».

117312, Москва, пр-т Шестидесятилетия Октября, 11А, стр. 11.

ISBN 978–5–397–02583–6

© Книжный дом «ЛИБРОКОМ»,
оформление, 2011



E-mail: URSS@URSS.ru

Каталог изданий в Интернете:

<http://URSS.ru>

Тел./факс (многоканальный):

+ 7 (499) 724–25–45

11588 ID 158436



ИЛЛЯ ИЛЬИЧ МЕЧНИКОВ
И ЕГО КНИГА
«НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ
В ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ»

15 мая 1945 г. исполнилось сто лет со дня рождения великого ученого и мыслителя, одного из корифеев современной научной медицины — Ильи Ильича Мечникова.

Эта историческая дата знаменательна для всего русского народа и для русской науки — она является свидетельством мощи тех вкладов в сокровищницу мировых знаний, которые завоевали вековую славу русской науке. В свете современных научных достижений особенно ярко вырисовывается ценность творческого наследия Мечникова. Ученый, отдавший все свои силы, весь свой талант служению науке; мыслитель, построивший свое мировоззрение на пламенной вере в науку как источник истины; человек, поставивший своей целью борьбу за сохранение и продление человеческой жизни, — таков многогранный облик Мечникова, каким он останется в памяти нашего народа.

Мечникову в широкой мере был присущ дар тончайшей наблюдательности и интуиции, сочетавшейся с глубоким познавательным даром. Мечников рано начал свои искания в области естествознания. Ребенком он увлекается природой, животным и растительным миром; юношей он зачитывается произведениями классиков естествознания и в 18 лет выступает в печати со своим первым исследованием, — так рано созрел он как ученый; в 19 лет он за два года заканчивает естественное отделение физико-математического факультета Харьковского университета со званием кандидата; в 22 года он защищает диссертацию на степень магистра, а через год — на степень доктора зоологии; к 30 годам Мечников — сформировавшийся ученый с европейским именем и профес-

сор, славящийся своим блестящим лекторским талантом. Из 72 лет его жизни 54 года посвящены исканиям в области науки, — поистине Мечников отдал науке всю свою жизнь, и в наибольшей мере применимы к нему слова другого нашего великого соотечественника И. П. Павлова: «Наука требует от человека всей его жизни». И не только хронологические даты подтверждают эту характеристику отношения Мечникова к науке; он не только отдал науке всю свою жизнь, он любил науку больше своей жизни: в истории науки запечатлены самоотверженные опыты Мечникова — опыты добровольного заражения себя кровью больного возвратным тифом для доказательства ее заразительности и культурой холерного вибриона для подтверждения его этиологической роли.

Илья Ильич Мечников жил в эпоху, когда в естествознании формировались основные законы развития органического мира; он встал в ряды смелых новаторов, проводивших в своих исследованиях идеи дарвинизма, и создал новые отрасли науки — сравнительную эмбриологию и сравнительную патологию; он жил в период, когда начали оформляться идеи борьбы организма с опустошительными болезнями, — и создал первую исчерпывающую теорию иммунитета.

Так, во всех отраслях науки, изучением которых занимался Мечников, он создавал эпоху, обогащая мировую науку ценными вкладами. При этом круг его научных интересов поражает своим чрезвычайным многообразием и вместе с тем последовательностью идей, а объем его научного наследства — своей обширностью и глубиной. Мечникову принадлежит разрешение ряда основных вопросов биологии и зоологии, а также коренных вопросов патологии и медицины; он изучает «природу человека» и ищет основы «рационального мировоззрения»; он создает научные обоснования проблемы старости и смерти. Однако этим далеко не исчерпывается диапазон творчества Мечникова как экспериментатора, ученого и мыслителя.

Классик в науке, труды которого сохраняют свое значение в веках, он был неутомимым борцом за торжество науки, за правоту своих идей, и ни «препятствия, исходящие сверху, и

снизу, и сбоку», как он говорил, заставившие его покинуть Россию, ни нападки его ученых противников не сломили этой черты его характера, этого упорства и настойчивости в доказательствах научной истины. Со всей страстностью своего темперамента он верил в науку, — «только наука способна решить задачу человеческого существования», пишет он в предисловии к «Этюдам о природе человека». Он жил и работал во благо человечества и умирая оставался великим исследователем-биологом. До последних минут он наблюдал процесс «инстинкта смерти», как он охарактеризовал эти предсмертные чувства и переживания, и просил близких записывать его ощущения и мысли. «Все, что так волновало меня раньше, теперь кажется мне таким ничтожным в сравнении с великими вопросами жизни. Когда-нибудь наука разрешит их», — так высказал он свою несокрушимую веру в силу науки в последний раз накануне конца.

* * *

В научной деятельности И. И. Мечникова различают два периода: с 1863 г., когда он восемнадцатилетним юношей опубликовал свою первую работу, до 1883 г. Мечников — зоолог; второй период с 1883 г. до самой смерти Мечникова посвящен патологии.

Много лет спустя (1908) Мечников сам так оценил значение этого второго периода: «...совершился перелом в моей научной жизни. До этого зоолог — я сразу сделался патологом; я попал на новую дорогу, которая сделалась главным содержанием моей последующей деятельности».

Оба эти периода, однако, связаны единством руководящей идеи эволюционного развития и единством метода исследования — сравнительно-эмбриологического и сравнительно-патологического. Работы Мечникова в области патологии явились дальнейшим развитием и завершением его исследований в области зоологии и эмбриологии. И если биологам принадлежит окончательное суждение об историческом и современном значении работ Мечникова в области зоологии и эмбриологии, то в свете предшествующих биологических ис-

следований Мечникова и патологам, и микробиологам, и врачам других специальностей станет ясен тот новый путь, который привел Мечникова к учению о защитной роли воспаления и о невосприимчивости к инфекционным болезням:

Так, именно биологическая теория воспаления, созданная крупнейшим биологом XIX века Мечниковым, объяснила главное содержание этого, дотоле непонятого явления и внесла полный переворот в основные понятия медицины. Ответом на открытие Мечниковым существования внутриклеточного пищеварения у низших организмов явилась его фагоцитарная теория как первое и исчерпывающее доказательство активной роли макроорганизма в борьбе с микробами — возбудителями инфекционных болезней; и оба эти величайшие открытия Мечникова базировались на законе единства развития животных организмов, доказанном им совместно с его знаменитым другом А. О. Ковалевским. В соответствии с этим законом следуют стройные доказательства Мечниковым генетической связи между развитием бесполостных и полостных животных, и он отвечает на вопрос о происхождении полости тела у животных. Так рождается знаменитая мечниковская паренхимула (*Parenchimula*) — гипотетическое существо, низшая простейшая родоначальная форма всех организмов столь элементарного строения, что акт питания обеспечивается у нее только примитивным внутриклеточным перевариванием. В процессе эволюции в результате изменчивости, наследственности и естественного отбора пищеварительная система усложняется, и клетки, способные захватывать и переваривать чужеродные субстраты, утрачивают свое значение как клетки пищеварения, но не исчезают, а превращаются в клетки защиты. У высокоорганизованных существ в связи с морфологическим и функциональным дифференцированием систем, происходящим в процессе филогенеза, защитные клетки объединяются в стройную систему блуждающих и фиксированных мезодермальных клеток — фагоцитов. Таким образом, биологические концепции пролили свет на явления иммунитета и на защитную роль воспаления. Однако к созданию теории фагоцитоза и обоснованию учения

о воспалении Мечников пришел путем упорного, длительного труда и упорной борьбы.

Первое сообщение о фагоцитозе было сделано И. И. Мечниковым в 1883 г. в Одессе на съезде врачей и естествоиспытателей. В своей речи «О целебных силах организма» он, как пишет О. Н. Мечникова, «фигурально сравнивал фагоцитов с армией, выступающей против нашествия врагов, и рассматривал фагоцитов как целебную силу организма». Это были результаты наблюдений в Мессине над личинками морских звезд, в тело которых Мечников погружал шипы розы, и эти занозы вскоре оказывались окруженными массой амебoidных клеток. «Таким образом, — пишет Мечников (стр. 631), — был установлен первый пункт. Воспалительный экссудат должен рассматриваться как реакция против всяких повреждений». «Отсюда я заключил, что диapedез и скопление белых кровяных шариков при воспалительных заболеваниях следует рассматривать как средство защиты организма против микробов и что лейкоциты в этой борьбе служат для пожирания и уничтожения паразитов». Однако это была лишь гипотеза, для обоснования которой Мечников переходит к наблюдениям над зараженными животными. Сначала он изучает низших животных — дафний, мелких прозрачных ракообразных, у которых легко было наблюдать непосредственно под микроскопом исход борьбы амeбoidных клеток-фагоцитов с заглатываемыми дафнией спорами грибка *Monospora bicuspidata*. Далее, Мечников переходит к заражению позвоночных патогенными микробами (бациллами сибирской язвы) и здесь обнаруживает то же явление поглощения последних клетками-фагоцитами. Гипотеза, подтвержденная практикой, превратилась в теорию.

Этой теории, однако, пришлось пройти через горнило бесчисленных испытаний и вынести ожесточенную борьбу. По свидетельству ученика и сотрудника Мечникова Безредки, «беспрерывный труд целой жизни понадобился, чтобы упрочить теорию Мечникова; такова нередко участь отмеченных печатью гения... В биологии известно мало примеров такой жестокой и продолжительной борьбы, какую вел Мечников со своими противниками».

Именно потому, что учение Мечникова отмечено «печатью гения», оно встретило столь ожесточенное противодействие, ибо оно беспощадно разрушало существовавшие научные направления и в то же время смело выдвигало новые гипотезы и теории.

Действительно, утверждение Мечникова, что защитный характер воспалительной реакции основан на уничтожении лейкоцитами микробов, разрушило концепцию Вирхова, сводившего сущность воспаления к местным тканевым изменениям, и теорию Конгейма, по которой ведущую роль в генезе воспаления играет расстройство сосудистой системы; оно противоречило и воззрениям тех, которые хотя и подозревали защитную роль воспаления и наблюдали присутствие микробов в лейкоцитах, но считали, что микробы пользуются этими клетками как благоприятной средой для размножения и своего передвижения и распространения по организму.

Еще более значительна заслуга Мечникова в создании им его теории иммунитета. Он первый установил активную роль макроорганизма в сложном процессе борьбы с микробами, тогда как все исследователи того времени, и даже гениальный Пастер, объясняли выздоровление и невосприимчивость к повторному заражению истощением питательных субстратов в организме, являющемся, согласно этим воззрениям, пассивной средой для микробов.

Фагоцитарной теории пришлось выдержать двойную борьбу — вначале борьбу за утверждение и понимание защитной роли фагоцитоза и далее — жестокую схватку с гуморальной теорией, пытавшейся отвергнуть и опровергнуть ее. История этой борьбы наиболее полно изложена в одной из глав настоящей книги (глава XVI). Сейчас трудно воспринять в полной мере всю остроту этой борьбы, так как найден примиряющий синтез для понимания роли клеточных и гуморальных защитных механизмов организма и одновременно в свете дальнейшего развития иммунологии все более и более понятной становится значимость учения Мечникова.

Эта борьба продолжалась почти четверть века, приковывая к себе внимание всего научного мира. Теория фагоцито-

за не раз казалась поверженной в прах, но затем она вновь возрождалась, укрепленная новыми доказательствами своей правоты, громя своих врагов и приобретая новых сторонников. Среди последних оказались и крупнейшие исследователи того времени: и знаменитый Вирхов, который, познакомившись с первыми опытами Мечникова в Мессине, поощрял его к дальнейшим исследованиям по фагоцитозу, хотя и заявил, как пишет Мечников (стр. 632), что «в патологии думают и преподают как раз обратное», и Листер, «великий не только как хирург, но, может быть, еще более как мыслитель и обобщитель, совершенно специально заинтересовался вопросом невосприимчивости»; в 1896 г. в речи, произнесенной на конгрессе Британской ассоциации, он так охарактеризовал учение Мечникова: «Если в патологии была когда-нибудь романтическая глава, то это история фагоцитоза» (стр. 634); и, наконец, гениальный Пастер, сразу оценивший значение исследований Мечникова; признав в них новое направление, Пастер сам принялся за ознакомление с фагоцитозом и систематически посещал лекции Мечникова о воспалении, свидетельствуя этим о своем признании учения Мечникова достойным и равным своему гению.

Но и среди противников Мечникова оказались крупнейшие ученые, критика которых временами была основана на недоразумениях, на узком сведении только к фагоцитозу всего учения Мечникова о невосприимчивости даже тогда, когда Мечников сам утверждал защитное значение гуморальных факторов. «Война была открыта Баумгартеном, хорошо известным патологом», пишет Мечников (стр. 634). К Баумгартену присоединился и Циглер, и Вейгерт, и ряд других крупных патологов. Немецкая школа микробиологов во главе с Кохом, начиная с международного конгресса в Берлине в 1890 г. и кончая берлинским конгрессом в 1908 г., заявляла, что «новые научные приобретения подрывали основы фагоцитарной теории и поэтому последняя должна уступить место гуморальной теории иммунитета».

Эти критики не осознали того, что «новые научные приобретения» в значительной мере обусловлены именно учением Мечникова, они не увидели, как «восточная сказка»

(так пренебрежительно отозвался о фагоцитозе ученик Коха Петри) выросла в доктрину, формирующую не только научное, но и философское мышление.

Естественно, что Мечников стремился отвечать на каждое возражение экспериментом, доказывающим первенствующее значение клеток в процессах невосприимчивости, что и давало повод его противникам усматривать односторонность его иммунологической концепции; они не поняли, однако, той стороны учения Мечникова, которая ясно показывала, что роль клеток не ограничивается только фагоцитозом, что они принимают участие и в формировании гуморального иммунитета. Возражая своим противникам, Мечников всей совокупностью своих экспериментов создавал основу для дальнейшего развития иммунологии вплоть до современных ее достижений.

Ожесточенная полемика по поводу фагоцитарной теории, происходившая на четырех международных конгрессах (Берлин — 1890 г., Лондон — 1891 г., Будапешт — 1894 г., Париж — 1900 г.), привела Мечникова к выводу о необходимости изложить все свое учение об иммунитете в едином труде. В результате и появилась монография «Невосприимчивость в инфекционных болезнях», вышедшая в свет в 1901 г. на французском языке, а в 1903 г. в русском издании (К. Л. Риккер, С.-Петербург).

В 17 главах монографии «Невосприимчивость в инфекционных болезнях» проблема иммунитета изложена во всей ее широте: иммунитет у одноклеточных, у беспозвоночных и высших животных, у растений, механизм резорбции форменных элементов и белковых жидкостей, механизм естественного и приобретенного иммунитета против микробов и их токсинов, искусственный иммунитет и предохранительные прививки, тканевой иммунитет. Предпоследняя глава содержит исторический обзор теорий иммунитета и последняя резюмирует всю монографию в целом. Кроме собственных исследований Мечникова и его школы, в книге обобщен огромный литературный материал (более 850 ссылок), дающий возможность проследить всю историю иммунологии, причем читатель встретит немало славных имен русских исследова-

телей, внесших свой вклад в эту науку, — Гамалей, Безредки, Тарасевича, Заболотного, Чистовича, Савченко, Исаева, Высоковича, Метальникова и др.

Со времени появления в свет «Невосприимчивости в инфекционных болезнях» прошло 46 лет; более 60 лет назад появились первые сообщения Мечникова о фагоцитозе. Естественно встает вопрос о значении учения Мечникова в свете современной иммунологии с ее богатством вновь установленных фактов и новых концепций. Разумеется, что исчерпывающий ответ на этот вопрос можно дать только при всестороннем анализе всего многообразия учения Мечникова в современной трактовке. Однако ознакомление с его классическим трудом безусловно должно привести читателя к целому ряду общих выводов.

Таков первый вывод о том, что основные положения учения Мечникова остаются действенными до настоящего времени и останутся таковыми навсегда, хотя несомненно также, что с движением науки вперед и вглубь будут внесены и коррективы, и дополнения к иммунологическим концепциям Мечникова. В самом деле, разве может подлежать сомнению теперь роль воспаления и значение в нем фагоцитоза, защитная роль клеток в инфекционном процессе и та локализация специфических защитных функций организма, которая в основном была намечена Мечниковым? Достаточно сослаться на тот пример, что все стройное современное понимание роли ретикуло-эндотелиальной системы в инфекции и иммунитете основывается на мечниковском учении о макрофагах. «Для тех, кто хорошо знаком с работами Мечникова и его учеников, позднейшие исследования о роли ретикуло-эндотелиальной системы в иммунизаторно-реактивных процессах не представляют собой в основном ничего нового», — эти слова Ашофа утверждают всю глубину и правильность оценки Мечниковым тех сложных биологических явлений, которые еще не могли быть полностью раскрыты на современном Мечникову этапе патологии.

И какой беспредметной представляется сейчас дискуссия о первенствующем значении клеточных или гуморальных факторов защиты организма, когда получено полное под-

тверждение доказательств Мечникова, что выработка антител осуществляется макрофагами, а учение об опсонинах демонстрирует содружественное участие в защите и антител, и фагоцитов. Слова Мечникова в «Предисловии к французскому изданию» монографии: «Если мне и не удастся убедить своих противников в правоте защищаемых мною положений, то я по крайней мере дам им необходимые сведения для того, чтобы возражать мне», ни в какой мере не могут быть отнесены к современным ученым, для которых правильность основных положений Мечникова становится все более и более очевидной. Таким образом, учение Мечникова должно быть отнесено к категории тех доктрин, которые приобретают многовековое значение, для которых прогресс науки является торжеством заложенных в них идей, ибо новые более совершенные знания и новые более современные и более обоснованные теории не только не подрывают, но, наоборот, выявляют и укрепляют их значение.

Мало сказать, что современный этап науки демонстрирует разработку и углубление ряда проблем, поставленных Мечниковым. Мы являемся свидетелями зарождения новых направлений, которые еще не созрели в науке мечниковского периода и поэтому не могли непосредственно занимать Мечникова, да и в настоящее время далеко еще не разрешены. Однако путь их возникновения, правильного понимания и, возможно, разрешения был намечен также учением Мечникова. Это относится к ряду новых вопросов иммунологии, освещение которых неизбежно связывается с теми биологическими представлениями о сущности иммунитета, которые были руководящими в концепциях Мечникова.

Убедительным примером может служить трактовка некоторых вопросов современного учения об антигенах, имеющего глубокий теоретический интерес и огромное практическое значение. Нет никакого сомнения, что именно основной мечниковский принцип исследования — установление закономерностей развития органического мира — должен быть ведущим для понимания главного признака антигенного дей-

ствия — чужеродности антигена воспринимающему его организму, а также для понимания сущности родственных, видовых и типовых антигенов. Таким образом, Мечников не только установил основные принципы иммунологии, изучение которых продолжается современными исследователями, но и с гениальной прозорливостью предвосхитил важнейшие проблемы, возникающие на пути её развития, которые исторически еще не могли быть предметом изучения самим Мечниковым.

Приведенные примеры свидетельствуют, что монография Мечникова «Невосприимчивость в инфекционных болезнях» является именно тем классическим научным трудом, из которого будут черпать знания современные и будущие поколения исследователей, — она должна быть настольной книгой каждого изучающего сложную и трудную науку борьбы с болезнями, книгой, значительной не только своим научным содержанием, но и показывающей «наглядный пример такой интенсивной работы целой жизни, такого неугасаемого пламени», который «должен будет несомненно поддерживать молодых ученых на их часто трудном, тернистом пути» (О. Н. Мечникова).

Интерес к книге Мечникова не ограничивается, однако, узким кругом специалистов: значение его трудов огромно в историческом аспекте как отражение общественного самосознания России XIX века, как свидетельство несбывалого расцвета в ту эпоху русской мысли в области точных знаний. Мечников как убежденный материалист и последовательный дарвинист отразил в своем творчестве передовые идеи властителей дум современной ему эпохи — Герцена, Чернышевского, Белинского, Писарева, выступавших горячими поборниками естественных наук, высоко поднявших знамя борьбы с идеализмом в области философии и науки.

Это исключительное по своей силе и своему значению движение русской общественной мысли в дальнейшем своем развитии опиралось на труды отечественных ученых — Мечникова, Сеченова, Менделеева, Ковалевского, Пирогова, Боткина, Лобачевского, Тимирязева и других корифеев есте-

ствознания и медицины. Каждый из них в этом смысле выполнил свое общественное назначение, разрушая своими трудами устои идеалистического мировоззрения и религиозные предрассудки. Каждый из них в то же время сыграл важнейшую историческую роль как создатель отечественной науки, как создатель «русской эпохи Возрождения». Как сказал Тимирязев в 1894 г., «...русские ученые не только догоняют, но уже поровнялись, а порой ведут за собой своих европейских собратьев, гораздо раньше их вышедших на работу». «Русская наука заявила свою равноправность, а порою и превосходство».

Работы русских естествоиспытателей XIX века явились в то же время огромным вкладом в мировую науку. XIX век, именуемый веком естествознания, может быть охарактеризован как выдающаяся эпоха в истории человечества, ибо тогда в высокой степени проявилось торжество мысли, победа человека над природой и могущество точных наук. В этот ответственный период бессмертная идея эволюции живой материи была путеводной звездой передовых исследователей; она привела Мечникова к величайшим открытиям в области патологии и медицины.

Монография «Невосприимчивость в инфекционных болезнях» является, таким образом, обобщением гениального труда величайшего ученого — Ильи Ильича Мечникова, имя которого должно быть поставлено рядом с именами Пастера, Листера, Вирхова, Эрлиха и других основателей современной медицины. Этот многолетний труд в значительной мере был выполнен в стенах Пастеровского института, где Мечников нашел те условия для широкой научной деятельности, которые не даны были ему в царской России. Однако основы его великого учения были разработаны в России. Еще на родине он стал крупнейшим русским ученым, носителем нового направления, нового учения, достойного великих идей Пастера. «В Париже, как в Петербурге и Одессе, вы стали главой школы, и здесь, в Институте, зажгли научный очаг, свет которого виден издалека» — так охарактеризовал приезд Мечникова в Пастеровский институт один из его верных помощников и друзей Э. Ру.

28 лет пребывания во Франции не оторвали Мечникова от родины. Он всю свою жизнь служил ее интересам как основатель крупнейшей микробиологической школы с ее выдающимися представителями в лице Л. А. Тарасевича, А. М. Безредки и других корифеев русской микробиологии, как создатель первой в России бактериологической станции, как участник ряда мероприятий по борьбе с инфекционными болезнями в России.

Советская страна чтит память выдающегося русского и мирового ученого, стойкого борца за науку и за благо народа — Ильи Ильича Мечникова.

НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ

или

ИНФЕКЦИОННЫХЪ БОЛЕЗНЕЙ

Иван Мичуринъ.

докторъ медицины, профессоръ Императорскаго университета.

САНКТЪ-ПЕТЕРБУРГЪ.

Въ книжечкѣ этой описаны случаи невосприимчивости
къ заразѣ животнаго организма.

САНКТЪ-ПЕТЕРБУРГЪ.

въ 1880 году.

САНКТЪ-ПЕТЕРБУРГЪ.
Издатель В. А. Губининъ.
Въ 1880 году.

ГОСПОДАМ ДЮКЛО И РУ

Дорогие друзья!

Позвольте мне посвятить Вам эту книгу. Она представляет свод 25-летней работы. Значительная часть последней была выполнена около Вас, всеми силами облегчавшими мне мою задачу.

Когда, скоро 14 лет тому назад, Вы пригласили меня работать рядом с Вами и нашим высокочтимым учителем, основавшим этот институт, где мы все соединили свои усилия, Вы далеко не разделяли моих теорий. Они казались Вам слишком виталистическими и недостаточно физико-химическими. Но со временем Вы убедились в том, что идеи мои имели основание, и с тех пор всячески поощряли меня продолжать исследования по начертанному мной пути.

Работая около Вас и широко черпая в Ваших столь разнообразных и обширных знаниях, я чувствовал себя обеспеченным от ошибок, в которые легко было впасть зоологу, зашедшему в область биологической химии и медицины.

Сердечно благодарю Вас за все это и прошу принять посвящение этой книги в знак моей глубокой признательности и искренней дружбы.

Илья Мечников

Пастеровский институт, 3 октября 1901 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Несмотря на то, что между появлением в свет русского издания «Невосприимчивости» и выходом ее французского оригинала прошло почти полтора года, тем не менее оказалось возможным сохранить первоначальный текст почти в полной целости. Мне пришлось выпустить, как не подтвердившееся дальнейшими исследованиями, указание на отсутствие предохранительной способности крови собак, предохраненных от болезни, причиняемой пироплазмой. Во всем прочем перевод есть полная копия подлинника.

Со времени появления французского издания было напечатано немало новых работ, касающихся некоторых сторон учения о невосприимчивости, но это почти исключительно собрание мелких подробностей, нисколько не изменяющих общей картины, набросанной в этом сочинении. Были, правда, и попытки несколько коренного изменения взглядов, проводимых здесь. Так, из лаборатории Пфейффера в Кенигсберге появилось исследование, задавшееся целью доказать присутствие свободных цитазов в кровяной плазме, но работа эта настолько несостоятельна, что подробное ее опровержение может быть легко отложено до более удобного случая.

С нескольких сторон были сделаны попытки опровергнуть развиваемое в этом сочинении учение о различии между макроцитазами и микроцитазами. Не говоря уже о том, что это учение было высказано в виде гипотезы, оно никоим образом не может быть опровергнуто появившимися исследованиями. Возражения нескольких авторов сводятся к простому недоразумению, основанному на смешении цитазов лимфатических желез с другими веществами, способными также растворять красные кровяные шарики. Все сделанные возра-

жения устраняются обстоятельными опытами, сделанными г. Левадити в моей лаборатории и напечатанными в Анналах Пастеровского института. Все новые факты, наоборот, подтверждают предположение о двух цитазах.

Была также сделана попытка опровергнуть учение об отрицательной химиотаксии лейкоцитов. Но так как она была основана на соображениях, слишком отдаленных от прочно установленных фактов, и так как она осталась без малейшего отголоска, то я счел себя вправе не распространяться в тексте на ее счет.

Весь перевод, за исключением XII главы, переведенной д-ром Безредкой, был сделан моей женой, затем он был просмотрен мной. Кроме того, мной совместно с д-ром Безредкой были продержаны все корректуры.

Илья Мечников

Париж, 10/23 марта 1903 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ФРАНЦУЗСКОМУ ИЗДАНИЮ

Когда, 10 лет тому назад, я готовил к печати свои «Лекции сравнительной патологии воспаления», то надеялся, что другие части фагоцитарной теории, — а именно «Невосприимчивость», «Атрофии» и «Выздоровление», — не замедлят появиться после этой первой работы. Предположение мое, однако, не осуществилось. Понадобилась долгая предварительная работа для напечатания только что оконченной книги.

Во время этого длинного периода я выпустил несколько пробных трудов в виде обзоров вопроса невосприимчивости, напечатанных в «Semaine médicale» 1892 г., в «Ergebnisse» Любарша и Остертага (1896) и в руководстве гигиены Вейля (1897). Стараясь, насколько возможно, представить общую картину явлений невосприимчивости при заразных болезнях, я желал вызвать критику и возражения, чтобы выяснить судьбу фагоцитарной теории в приложении к вопросу о невосприимчивости.

Последняя попытка в этом направлении была сделана на Парижском международном конгрессе 1900 г. Я представил отчет о невосприимчивости перед аудиторией, в среде которой были мои главные противники.

Исход этого конгресса и привел меня к окончательному решению изложить в этой книге мои мысли о невосприимчивости.

Будучи убежденным, что многие возражения против фагоцитарной теории невосприимчивости зависят исключительно от недостаточного знакомства с ней, я думал, что изложение, собранное в одном томе, может быть полезным для тех, кто интересуется вопросом о невосприимчивости. Не знаю, удаст-

ся ли мне убедить своих противников, но я уверен, что чтение этой книги устранил некоторые недоразумения.

Один из самых авторитетных ученых недавно признался в своей статье, что совершенно не знал в течение нескольких лет об опытах Бордэ и моих относительно невосприимчивости против холерного вибриона. Он теперь считает эти опыты основными для понимания невосприимчивости вообще.

Надеюсь, что таких пробелов больше не будет после появления в свет этой книги.

Если мне и не удастся убедить своих противников в правоте защищаемых мной положений, то я по крайней мере дам им необходимые сведения для того, чтобы возражать мне. Одного этого результата достаточно для оправдания предпринятой мной работы.

Сначала к объяснению невосприимчивости я хотел прибавить теорию явлений излечения заразных болезней. Но вскоре пришлось отказаться от этого плана, так как исполнение его значительно увеличило бы объем этого тома, который и без того принял крупные размеры.

Я счел лучшим изложить современное положение вопроса, не особенно заботясь об историческом порядке открытий, и поэтому отложил до специальной главы, в конце этой книги, исторический обзор наших сведений относительно невосприимчивости.

Прежде чем советовать читателю прочесть эту книгу, я должен сказать ему, что я пользовался содействием многих из моих друзей и сотрудников.

Высказываю самую сердечную признательность Ру, Нокару, Массару, Бордэ, которые прочли мою рукопись или целиком, или части ее, касающиеся их специальности. Так, Нокар очень обязал меня поправкой параграфов XV главы, касающихся предохранительных прививок против эпизоотий, а Массар — советами относительно невосприимчивости растений.

Илья Мечников

Париж, Пастеровский институт, 3 октября 1901 г.

ВВЕДЕНИЕ

Значение с общей точки зрения изучения невосприимчивости. — Роль паразитов в заразных болезнях. — Отравление микробными продуктами. — Сопротивление организма против наводнения микробов. — Естественная и искусственная невосприимчивость. — Невосприимчивость к микробам и невосприимчивость к ядам.

Вопрос об иммунитете, или невосприимчивости к болезням, касается не только общей патологии, но также всех отраслей практической медицины, как гигиена, хирургия и т. д. Предохранение от инфекционных болезней, основанное на создании искусственной невосприимчивости, приобретает все большее и большее значение.

С целью помешать появлению и распространению болезнетворных микробов искусственными мерами стараются вызвать невосприимчивость лиц, подвергающихся заражению: такой искусственный иммунитет очень важен для избежания послеродовой или послеоперационной инфекции.

Невосприимчивость домашних животных представляет также большой интерес для скотоводства, промышленности и законодательства.

Но, помимо этой прикладной стороны, вопрос о невосприимчивости тесно связан с чисто теоретическими задачами. Таким образом, пессимизм, столь сильно развившийся в истекшем столетии, был бесспорно в значительной степени вызван страхом болезней и преждевременной смерти, так как человечество еще не умело успешно бороться с этими бедствиями.

В течение большей части XIX века наука невосприимчивости сводилась к нескольким предохранительным прививкам; несмотря на свой вполне эмпирический характер,

они часто оказывались вполне действительными. Таково, например, оспопрививание человека и овцы и прививки против повального воспаления легких рогатого скота.

Пока не была выяснена природа заразных начал (вирусов), нельзя было научным образом исследовать ни их действия, ни иммунитета против них. Только установление организованной их природы дало эту возможность. Открытию ее способствовало выяснение организованной природы ферментов. Оно позволило установить, что причиной большинства заразных болезней служат живые организмы. Это значительно облегчило изучение восприимчивости и естественного иммунитета к известным инфекциям.

Еще больший шаг вперед был сделан открытием способов предохранения против некоторых заразных болезней посредством ослабленных микробов.

Это открытие позволило приступить к научному изучению приобретенной невосприимчивости.

Поле исследования затем еще расширилось установлением предохранительной способности продуктов культур болезнетворных микробов и особенно крови невосприимчивых животных.

Но, прежде чем углубиться в вопрос иммунитета (или невосприимчивости), каковым он является в результате всех этих открытий, необходимо бросить беглый взгляд на современное положение наших знаний относительно заразных болезней вообще.

Вполне установлено, что значительное число их у человека, как и у животных, обязано своим происхождением мелким паразитическим организмам. Последние принадлежат то к животному царству (чесотка, трихиноз, перемежающаяся и техасская лихорадка, це-це, или сурра и дурина), то к растительному, как плесени (аспергиллоз), гифомицеты (актиномикоз), мадурская болезнь ног (*pieu de Madura*) и гваделупская болезнь (*farcin du boeuf*) и дрожжи (болезнь дафний, некоторые псевдомиксомы и септицемии, лжеволчанка). Но большинство заразных болезней зависит от развития в организме простейших растений из группы бактерий. Эти микробы производят самые опасные и смертоносные заразы, как

чахотку, чуму, дифтерит, холеру, сибирскую язву, воспаление легких и бленноррагию, гнойные заболевания, рожу, столбняк, сепсис, проказу и т. д.

Между бактериями встречаются такие мелкие, которые не могут быть обнаружены в отдельности даже самыми сильными увеличениями микроскопа; их можно увидеть только соединенными в массы. Таковы, например, микробы повального воспаления легких рогатого скота. Этим, вероятно, объясняется, что до сих пор нам неизвестны микробы довольно многих болезней, как, например, скарлатины, кори, бешенства, сифилиса, ящура и т. д.

Со временем, вероятно, удастся открыть паразитов не только при вышеупомянутых болезнях типично инфекционного характера, но и при болезнях совершенно другого рода. Так, надо надеяться, несмотря на неудачные попытки, сделанные до сих пор, что с разработкой научных методов удастся обнаружить паразитов злокачественных опухолей.

Точно так же во многих других болезнях, где теперь нельзя проследить никакой связи с микробами, вероятно, со временем удастся установить ее. Таковы атрофии и некоторые болезни питания. В них паразиты могут, не играя прямой или непосредственной роли, тем не менее действовать своими выделениями или изменениями, вызванными в поврежденном организме.

Чтобы отдать себе отчет в этом, стоит бросить беглый взгляд на различные способы действия многочисленных заразных начал.

Общим свойством всех паразитов, вызывающих заразные болезни, служат их маленькие размеры, вследствие которых мы можем видеть их только с помощью более или менее сильных увеличений. Во всех других отношениях они отличаются большим разнообразием. И это не удивительно, так как между ними мы встречаем соединенными, с одной стороны, высокоорганизованных животных (как чесоточный зудень), а с другой — наипростейшие растения (как гонококк или бацилла инфлюэнцы).

Чесоточный зудень проникает в кожу помощью механического действия своих челюстей и лапок. Он пробуравливает

в ней каналы, вызывая этим столь характерный зуд. Личинка трихины таким же механическим способом внедряется в поперечнополосатые волокна мускульной ткани, причиняя этим серьезные повреждения.

Но в трихинозе человека картина болезни гораздо сложнее, чем при чесотке.

Это дает нам право предположить, что в нем, кроме того, действуют выделения личинки трихины, вызывая лихорадочное состояние и другие общие болезненные явления.

В болезни це-це, вероятно, также преобладает механическое повреждение, вызванное жгутиковыми паразитами (трипаномы); они закупоривают сосуды нервных центров.

Ту же преимущественно механическую роль играют грибки в трихофитозе и аспергиллозе. Даже некоторые бактериальные инфекции носят тот же характер.

Так, например, несомненно, что в хроническом туберкулезе морских свинок коховский бацилл вызывает до такой степени сильное перерождение нормальных тканей, что к концу болезни остаются одни следы нормальных печени и легких. Животное поэтому умирает вследствие отсутствия этих органов, нормальное отправление которых стало невозможным.

Явление отравления микробными ядами играет второстепенную роль у туберкулезных морских свинок. Однако существуют примеры чахотки (например, милиарный туберкулез человека), где отравление играет гораздо большую роль.

Между человеческими бактериальными болезнями можно привести проказу как пример такой, где отравление отодвинуто на второй план; на первом же стоит механическая замена нормальных тканей специфической грануломой. Только в острых периодах этой болезни наблюдаются явления отравления продуктами лепрозных бацилл.

Но все вышеупомянутые случаи составляют слабое меньшинство и ступеваются сравнительно с количеством болезней, где преобладает токсический элемент. Оказывается, что даже при сибиреязвенных заболеваниях болезненные

явления в значительной степени зависят от отравления бактериальными продуктами.

Итак, большинство микробов действует именно в качестве отравителей. Они внедряются в организм и выделяют в нем свои яды, вызывающие разные общие болезненные явления. В этом отношении инфекционные болезни представляют целый ряд замечательных вариаций. Так, многие микробы, производящие септицемию, только сильно размножившись в организме и наводнив кровь, впервые вызывают общее заболевание.

Примером могут служить спириллы человеческого возвратного тифа. Они размножаются в течение нескольких дней и дают несколько поколений, не вызывая ни малейшего нездоровья; но появление их в крови сразу возбуждает сильное лихорадочное состояние и резкие общие болезненные явления.

С другой стороны, существуют микробы, размножающиеся гораздо слабее, но очень ядовитые. Они не в состоянии распространиться в организме и остаются локализованными у места проникновения. Отсюда они выделяют свои яды, вызывающие большей частью смертельное отравление. Некоторые из этих микробов, как, например, бациллы столбняка и дифтерита, проникают более или менее глубоко в живые ткани пораженного организма.

Другие могут обнаруживать свое ядовитое действие на расстоянии или просто соприкосновением с живыми частями организма.

К этой категории относится азиатская холера. Проникнув в кишки, коховский вибрион выделяет в них свой яд; последний всасывается, повидимому, неповрежденной слизистой оболочкой и вызывает молниеносное заболевание чисто токсического характера.

Очень вероятно, что отравление ядовитыми продуктами микробов есть преобладающее явление в кишечных болезнях, этиология которых еще неизвестна, как, например, в холере детского возраста.

Микробы не проникают в этих случаях ни в кровь, ни в ткани; они остаются в содержимом кишок и оттуда производят свое губительное ядовитое действие.

Бывают даже случаи, где болезнетворный микроб исчезает из организма; но его яд остается и сам по себе убивает животное.

Так, при септицемии гусей, вызванной спириллами, смерть наступает при полном отсутствии этих последних в организме. Отраватели, следовательно, разрушаются прежде, чем их яд подействовал.

В других случаях (как при лошадином тифе) специфический микроб также исчезает до смерти животного, но во время отравления его ядом больной организм наводняется другими, второстепенными микробами, не имеющими ничего общего с тифом лошади в строгом смысле слова.

Разнообразие в действии различных болезнетворных агентов еще усиливается разницей в отношениях между паразитами и пораженным ими организмом. Некоторые микробы вызывают типичное заболевание, в какую бы часть организма они ни проникли, но таковых меньшинство. К ним относится бацилл чохотки. Он неизменно вызывает более или менее серьезные туберкулезные поражения, способные обобщиться, будь местом его внедрения кожа, глаз, дыхательные, пищеварительные или мочеполовые пути.

Наоборот, действие большинства других микробов болезнетворно только тогда, когда они внедряются в определенные части организма. Сибиреязвенная бактерия, проникнув через малейшее повреждение кожи или слизистых оболочек человека и многих млекопитающих, вызывает серьезное, большей частью смертельное заболевание. Поглощенная же с пищей в своем растительном состоянии, она почти всегда безвредна. Обратное представляет холерный вибрион. Впрыснутый даже в большом количестве под кожу человека, он исчезает, вызывая только незначительную реакцию. Попавший в пищеварительный канал, тот же вибрион развивается и производит столь часто смертельную холеру.

Все эти вариации и особенности, связанные с природой болезнетворных начал, имеют большое значение с точки зрения иммунитета.

Патологи давно уже разбирают вопрос о том, происходят ли болезни от причин, приходящих извне или изнутри.

Ученые, открывшие большую часть болезнетворных микробов, высказались в пользу первого предположения.

Большинство их думало, что единственная причина различных болезней заключается в проникновении патогенных микробов извне внутрь организма. Эта теория находилась в полном согласии с многочисленными эпидемиологическими данными. По ним паразиты наиболее серьезных повальных болезней (как азиатская холера, желтая лихорадка, чума и т. д.) должны были быть занесенными в прежде здоровую местность для того, чтобы в ней могла развиваться эпидемия.

Точно так же при сибиреязвенных и трихинных заболеваниях паразиты должны быть занесенными извне.

Вот почему при исследованиях патогенных микробов всегда следовали тому правилу, что специфический микроб должен находиться во всех случаях данной болезни и всегда отсутствовать в организме здоровом или подверженном другой болезни.

Так, в своем знаменитом исследовании азиатской холеры Кох¹ настаивал на том, что его вибрион встречается исключительно при холере и никогда в здоровом организме. Почти одновременно Леффлер², изучая этиологию дифтерита, нашел один и тот же бацилл не только в большинстве случаев этой болезни, но и в горле здорового ребенка. Основываясь на этом факте, он не решился признать найденный им микроб дифтеритным.

В настоящее время нельзя больше отстаивать исходную точку зрения этих двух замечательных бактериологов. Оказалось, что проникновенье патогенного микроба в чувствительный организм вовсе не обязательно вызывает соответствующее заболевание.

Открытие Леффлером дифтеритного бацилла в горле здоровых людей было много раз подтверждено; тем не менее невозможно сомневаться в этиологической роли этого микроба при дифтерите.

С другой стороны, также установлено, что коховский вибрион — хотя несомненная причина азиатской холеры, тем не менее встречается иногда и в кишках здорового человека.

¹ Berliner klinische Wochenschrift, Nr. 31, etc.

² Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, T. II, 1884, стр. 481.

Тотчас после своего рождения человек становится средой для очень богатой микробной флоры. Кожа, слизистые оболочки, кишечное содержимое заселяются многочисленными микробами, из которых только немногие еще известны нам. Ротовая полость, желудок, кишки, половые органы также населены разнообразными бактериями и низшими грибами. Очень долгое время предполагали, что здоровый организм заключает только безвредные и иногда даже полезные микробы. Думали, что всегда, при развитии какой-нибудь болезни, к этой доброкачественной флоре присоединяется специфический болезнетворный микроб. Но ближайшее исследование показало, что между разнообразной бактериальной растительностью здорового организма часто встречаются и представители патогенных микробов.

Помимо ядовитых дифтерийных и холерных бацилл, часто найденных у вполне здоровых людей, постоянно или почти всегда встречаются у них пневмококки, стафилококки, стрептококки и коли-бациллы.

Это открытие, естественно, привело к тому заключению, что, кроме микробов, должно существовать еще другое условие для развития заразных болезней. Оно заключается в предрасположении организма или в отсутствии невосприимчивости.

Организм, заключающий один из вышеупомянутых патогенных видов, может обнаруживать по отношению к нему постоянную или временную невосприимчивость. Но, как только прекращается причина последней, микроб берет верх и вызывает соответствующее заболевание. Таким образом, стафилококк, который всегда и в изобилии водится на коже и слизистых оболочках, при сахарной болезни вызывает развитие чирьев. Здесь, следовательно, прекращение невосприимчивости здорового организма обязано этой болезни.

Человек, на слизистых оболочках которого водится пневмококк, может очень долго не подвергаться ни крупозному воспалению легких, ни другой болезни, вызываемой этим микробом. Но часто иммунитет этот сменяется большей или меньшей восприимчивостью вследствие какого-нибудь случайного обстоятельства, как, например, простуды.

Я не стану приводить большого числа примеров, доказывающих с полной очевидностью, что болезни, помимо внешних причин, — микробов, обязаны своему происхождению еще и внутренним условиям самого организма. Болезнь наступает, когда эти внутренние причины оказываются бес- сильными помешать развитию болезнетворных микробов. Когда они, наоборот, успешно борются с микробами, то организм оказывается невосприимчивым.

Болезни вообще и инфекционные в частности развились на земном шаре в очень отдаленные времена. Они свой- ственны далеко не одному человеку, высшим животным и растениям, но также очень распространены и у низших орга- низмов, даже у одноклеточных, инфузорий и водорослей.

Несомненно, что болезни играют значительную роль в истории живых существ, населяющих нашу планету. Очень вероятно даже, что они значительно способствовали исчезно- вению некоторых животных и растительных видов.

К этому выводу невольно приводят наблюдения над опу- стошениями, производимыми паразитичными грибами при разведении молодых рыб, или над повальным истреблением речных раков микробами в некоторых странах.

В главе об исчезновении видов Д а р в и н¹, опираясь на авторитетных наблюдателей, утверждает, что такое огром- ное животное, как слон, не может достаточно размножаться от зловредного влияния насекомых. И действительно, теперь доказано, что многие насекомые прививают животным пато- генные микробы, распространяя таким образом болезни. Одна из самых ужасных эпизоотий в Южной Африке обя- зана своим происхождением тому, что муха це-це прививает крупным млекопитающим жгутиковую инфузорию *Трурапо- зомы Вгисел*. В некоторых странах эта болезнь настолько распространена и истребительна, что делает невозможным разведение домашнего скота. Во время южноафриканской войны войска генерала Робертса потеряли от нее 12 000 ло- шадей в течение нескольких недель.

Паразиты, следовательно, распространены в громадном колнчестве и истребляют множество животных и растений.

¹ On the origin of species, V edition, chap. 11.

Однако, несмотря на исчезновение большого числа видов, земля осталась достаточно населенной. Этот факт доказывает, что многие виды в течение веков могли сохраниться собственными силами организма, без медицинского и вообще человеческого содействия.

Каждому приходилось видеть, как собаки облизывают свои раны, смачивая их слюной, переполненной микробами. Раны эти очень быстро заживают без помощи перевязок и антисептических веществ.

Во всех этих примерах сопротивление организма есть следствие очень распространенного в природе явления — иммунитета. Эта невосприимчивость по отношению к микробам представляется очень сложной.

Более глубокое изучение ее стало возможным только с тех пор, как расширились наши знания относительно заразных болезней и были достаточно выработаны методы исследования.

Под невосприимчивостью против заразных болезней следует понимать сопротивление организма против вызывающих их микробов. В этом случае дело идет об органическом свойстве живых существ, а не об иммунитете, представляемом некоторыми странами и местностями. Вот почему в этой книге мы не будем касаться причин невосприимчивости Европы или горных стран к желтой лихорадке, а также причин, по которым большинство европейцев не заболевают возвратной горячкой.

Они не обладают органической невосприимчивостью ни против вируса желтой лихорадки, ни против спириллы Обермейера возвратной горячки. Организм их, напротив, очень склонен к этим болезням. Но условия жизни в большинстве европейских стран мешают проникновению специфических микробов и созданию очагов заразы.

Та же точка зрения должна быть применяема и к животным. Наши мелкие грызуны, употребляемые в лабораториях, как мыши и морские свинки, несравненно более восприимчивы к сибирской язве, привитой под кожу или в любую часть тела, чем крупные домашние животные, как рогатый скот или лошадь. Однако оба эти вида часто подвержены сибиреязвенной эпизоотии, в то время как упомянутые грызуны, весьма вероятно, никогда самостоятельно не забо-

левают сибирской язвой. Эта кажущаяся невосприимчивость несколько не зависит от настоящего органического иммунитета, а исключительно от условий существования мышей и морских свинок.

Итак, в этой книге мы займемся только явлениями невосприимчивости живого организма. Но даже включенная в эту рамку задача является еще очень сложной. Для того чтобы упростить насколько возможно изучение ее, следует начать с изложения явлений невосприимчивости наипростейших организмов.

Под невосприимчивостью к заразным болезням надо понимать общую систему явлений, благодаря которым организм может выдерживать нападение болезнетворных микробов. В настоящее время невозможно дать более точного определения, так что бесполезно настаивать на этом.

Думали, что следует отличать невосприимчивость в строгом смысле, т. е. прочную сопротивляемость и «выносливость», или вполне мимолетную способность сопротивления против наводнения некоторых заразных микробов. Мы не можем принять этого различия, так как в действительности границы между обеими группами явлений далеко не постоянны.

Невосприимчивость может быть врожденной или приобретенной. Первая всегда естественна, т. е. независима от непосредственного вмешательства человеческого искусства. Приобретенный иммунитет часто также может быть естественным, так как устанавливается вследствие самостоятельного выздоровления после заразных болезней, но в очень значительном числе случаев приобретенная невосприимчивость может быть результатом прямого вмешательства человека, как в применении предохранительных прививок.

В продолжение долгого времени все явления невосприимчивости к заразным болезням соединяли в одно целое. Позднее признали на основании фактов, изложенных в начале этой главы, что надо строго отличать невосприимчивость к самим микробам и к их ядам; отсюда понятия о противомикробной и о противотоксинной невосприимчивости.

В этой книге мы всегда должны будем иметь в виду это основное различие.

ГЛАВА I

НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Заразные болезни одноклеточных организмов. — Внутриклеточное пищеварение у простейших. — Амебодиаз. — Роль пищеварения при защите простейших против заразных паразитов. — Защита парамециумов против микробов. — Роль чувствительности в защите низших организмов. Невосприимчивость одноклеточных к ядам. — Приучение бактерий к ядовитым веществам. — Выделение защитительных оболочек бактериями. — Приспособление дрожжей к ядам. — Приспособление дрожжей к галактозу. — Подчинение низших организмов физико-химическому закону Вебер-Фехнера,

Наши сведения относительно невосприимчивости одноклеточных к заразным болезням и к ядам еще очень неполны. Тем не менее следует начать изучение этого вопроса именно с одноклеточных вследствие той простоты, которую они представляют во всех отношениях. Можно смело утверждать, что паразитарная природа инфекций была бы гораздо раньше установлена, если бы в этиологии болезней человека и высших животных следовали по пути сравнительной патологии.

Таким образом, в то время как медики и ветеринары довольствовались простым указанием присутствия бактерий в крови больных, не приписывая им никакой этиологической роли, ботаники и зоологи уже хорошо знали, что многие низшие растения и животные подвержены эпидемическим болезням, несомненно, паразитического происхождения.

В 1855 г. Поллендер¹ напечатал первые наблюдения над бактериидией в крови сибиреязвенных животных,

¹ Vierteljahresschrift für gerichtliche und öffentliche Medicin, 1855, стр. 102.

нисколько не ставя в зависимость этот факт с болезнью. В том же году знаменитый ботаник Браун¹ напечатал свою работу относительно *Chytridium*. Он доказывал, в ней, что некоторые растения и жгутиковые инфузории подвержены нападению этого маленького и подвижного паразита. Последний прикрепляется к их телу и, высасывая из них содержимое, производит таким образом большие опустошения между ними. Описание Ал. Брауном цикла развития *Chytridium* не оставляет никакого сомнения относительно его точности. Оно даже способствовало выяснению более ранних наблюдений Штейна относительно развития некоторых инфузорий, причем последний принимал изменения, вызванные *Chytridium*, за стадии развития этих инфузорий.

С тех пор было вполне установлено, что между одноклеточными жгутиковые и некоторые ресничные инфузории подвержены заразным болезням, которые производятся паразитическими хитридиями, относящимися к классу низших грибов.

Прикрепляясь к поверхности тела простейших или проникая внутрь его, маленькие, подвижные и бесцветные клетки *Chytridium* поглощают почти целком все живое содержимое. Иногда эти паразиты размножаются с необыкновенной силой и уничтожают бесчисленное количество инфузорий. Новаковский² дал подробное описание *Polyphagus Euglenae*, хитридии зеленых евглен, столь распространенных в пресной воде. В сосудах, где он разводил последних, почти все они исчезли, благодаря тому, что паразиты размножились с такой быстротой, что в конце концов совершенно вытеснили их.

Почти все жгутиковые, подверженные заражению хитридиями (*Cryptomonas*, *Chlamydomonas*, *Haematococcus*, *Phacus*, *Volvox* и т. д.), питаются подобно растениям, т. е. поглощают вещества, растворенные в окружающей жидкости. Замечательно, что хитридии паразитируют в ресничных инфузориях почти всегда во время их покоящегося состояния,

¹ Ueber *Chytridium*. Monatsberichte der Berliner Akademie, 1855 N. 14.

² Beiträge zur Biologie der Pflanzen, Cohn, т. II, 1876, стр. 210.

когда они окружены кистой и не поглощают пищи. Хитридиевые эпидемии наблюдаются при покоящемся состоянии вортицел, окситрих и т. д.¹ Этот факт доказывает, что перерыв питания, наблюдаемый почти у всех ресничных инфузорий, благоприятствует заражению хитридиями. В то время как культуры волвоксов, евглен и их родичей постоянно пресекаются паразитными эпидемиями, культуры инфузорий, питающихся низшими организмами, наоборот, поддерживаются в течение очень долгого времени. Таким образом, Бальбиани удалось в течение 14 лет наблюдать нормальную жизнь и размножение культуры *Paramecium aurelia*². Эти инфузории, следовательно, отлично обходятся без всяких гигиенических мер для оздоровления их среды. Между тем она переполнена различными простейшими организмами, между прочим, хитридиями и множеством бактерий. Парамециумы и инфузории вообще питаются этими организмами, чем способствуют очищению воды. Почти все содержимое ресничных инфузорий состоит из одной пищеварительной протоплазмы. Захваченные ею бактерии и другие низшие организмы попадают в прозрачные вакуоли, в которых умерщвляются и перевариваются. Заключенная в этих вакуолях пища переносится по всей эндоплазме инфузории благодаря круговому движению этого слоя. Прозрачная жидкость, наполняющая пищеварительные пузырьки, дает явственно кислую реакцию.

В прежние времена эту реакцию получали с помощью синих лакмусовых зернышек; будучи проглоченными инфузорией, они через некоторое время принимали более или менее резкий красный цвет. В настоящее же время изучение пищеварения низших организмов очень упрощено благодаря употреблению анилиновых красок. Простое прибавление сернокислого ализарина к воде, в которой находятся инфузории, вызывает характерную для кислотности желтую окраску пищеварительных пузырьков. Когда инфузории проглатывают

¹ Относительно паразитных болезней инфузорий ссылаюсь на Бютчли в Bronn, Klassen u. Ordnungen des Thier-Reichs, т. I, 1889, стр. 872 1823, 1944.

² Archives d'anatomie microscopique, 1898, т. II, стр. 595.

комочки щелочных веществ, окрашенных реактивом в лиловый цвет, то вакуоли принимают красноватый оттенок, указывающий на кислотность их содержимого¹. Эрлих² ввел в употребление другую анилиновую краску — нейтральнокрасную (Neutralrot), которая уже через несколько минут обнаруживает кислотность в пищеварительных пузырьках. Благодаря ей последние у парамеций принимают характерную для кислотности темнорозовую окраску. Эта окраска наблюдается в живых инфузориях; тотчас же после их смерти вакуоли становятся бурыми и затем обесцвечиваются. Эта реакция, очень легко наблюдаемая, указывает на нейтрализацию кислотности вакуолей щелочностью протоплазмы и окружающей воды.

Инфузории переваривают свою добычу, состоящую в большинстве случаев из бактерий, в резко кислой среде. Микробы проглатываются и живыми препровождаются в пищеварительную эндоплазму. Это явствует из подвижности многих из них.

Сначала бактерии представляются изолированными внутри вакуолей, но впоследствии они скучиваются более или менее плотными комками. В течение пищеварения эти микробные массы окрашиваются нейтральной красной краской в очень темнорозовый цвет и сохраняют свою первоначальную форму до самого конца, т. е. до выделения из инфузории. Здесь, следовательно, не происходит растворения не только самого бацилла, но даже и его содержимого. Парамециумы легко и в большом количестве поглощают холерных вибрионов, если их поставить в соприкосновение с последними. Эти инфузории проглатывают и переваривают вибрионов точно так же, как и других микробов. Но мне никогда не удалось наблюдать превращение вибрионов в зернышки внутри пищеварительных пузырьков.

Все попытки, сделанные в моей лаборатории для получения пищеварительного сока парамеций, остались безуспеш-

¹ Le Dantec, Recherches sur la digestion intracellulaire, Lille, 1891, стр. 53.

² Ehrlich u. Lazarus, Die Anaemie, I, Wien, 1898, стр. 85.

ными. Обильные культуры их, фильтрованные и мацерированные разными способами, оказались недействительными даже по отношению к бактериям, служащим им обыкновенно пищей.

Очень вероятно, что внутриклеточное пищеварение инфузорий производится какими-нибудь диастазами. Но только свойства их, кроме действия в кислой среде, не могут быть обнаружены вследствие невозможности наблюдать их вне организма.

До последнего времени пищеварение корненожек было известно еще менее, чем у инфузорий. Знали только, что амёбы, актинофрис и корненожки вообще поглощают твердую пищу, состоящую из низших растений и животных. Эта пища препровождается в протоплазму благодаря движениям амёбоидных отростков. Частички таким образом проглоченной пищи окружаются пищеварительной жидкостью, в которой легко доказать присутствие кислоты при помощи реакции с красящими веществами. Для этого достаточно прибавить каплю нейтральной красной краски Эрлиха к амёбам в то время, когда они переваривают бактерий (фиг. 1). Румблер¹ очень подробно описал процесс, при помощи которого амёбы поедают нити осциллярий, гораздо более длинные, чем они сами. Он описал также некоторые явления пищеварения, претерпеваемые этими водорослями и особенно характерные в случаях, когда только часть нити проглочена амёбой. В то время как свободная часть осциллярий сохраняет свои нормальные свойства и голубовато-зеленый цвет, проглоченная часть постепенно изменяет окраску. Она становится сначала темнозеленой, затем переходит в светло-желтый, желто-красный, коричневый и наконец в коричнево-красный цвет. В то же время оболочка водоросли начинает размягчаться, а составляющие ее клетки распадаются на оболочки, которые вскоре выбрасываются наружу.

Пищевые вещества почти никогда не перевариваются вполне, а от них образуются обильные остатки, выбрасываемые в виде твердых испражнений.

¹ Archiv für Entwicklungsmechanik, 1898, т. III.

Хорошо было известно, что пищеварение корненожек совершается в явно, хотя и слабо кислой среде и что для этого необходимо вмешательство некоторых растворимых ферментов. Но понятия эти были очень смутными до исследований М у т о н а¹, весьма тщательно выполненных в Пастеровском институте.

Чтобы достичь точного результата, он употреблял агарные культуры амёб вместе с коли-бациллами, служащими им пищей.

Мелкие микробы поглощались в большом количестве, после чего они окружались вакуолями и переваривались помощью фермента, который М у т о н у удалось получить *in vitro*. С этой целью он центрифугировал большое число амёб в воде, после чего обрабатывал полученный осадок глицерином. При помощи алкоголя он получал осадок, легко растворимый в воде.

Таким образом, полученная жидкость оказывала несомненно пищеварительное действие на белковые вещества. Она легко разжижала желатину и хотя и слабо, но действовала на белок, свернувшийся от нагревания.

Фибринные хлопья, нагретые до 58°, не изменялись. Отсюда ясно, что в жидкости, приготовленной из амёб, находился протеолитический фермент, хотя действующий весьма слабо.

Напротив, тот же экстракт из амёб не содержал ни инвертина, ни фермента, способного переваривать жиры. Амебодиастаз М у т о н а должен быть отнесен к категории трипсинов. Он всего лучше действует в явно щелочной среде, но продолжает переваривать и в том случае, когда среда становится слабокислой соответственно реакции, которая наблюдается на амёбах, обработанных подходящими красящими веществами. Нагревание амебодиастаза до 54° уже начинает его изменять. Температура же в 60° окончательно разрушает его.

Вопрос, всего более интересующий нас, касается действия амебодиастаза на бактерий.

¹ Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, т. CXXIII, стр. 244.

Многочисленные опыты М у т о н а, предпринятые в этом направлении с живыми коли-бациллами, дали отрицательный результат. Но когда он предварительно убивал этих бактерий нагреванием или хлороформом, то они легко подвергались действию амебного фермента.

Мутные эмульсии из мертвых коли-бацилл, не способные к самоперевариванию, становились совершенно прозрачными после некоторого действия на них амебного экстракта. Таким образом, вне организма амёбодиа́стаз переваривает только мертвых бактерий, тогда как в теле живых амёб он действует на бактерий, захваченных живыми. Отсюда ясно, что в экстракты, приготовленные М у т о н о м, переходит лишь незначительная часть этого фермента.

Внутриклеточное пищеварение простейших служит не только для их питания, но и для защиты от паразитов. Протоплазма инфузорий посредством сока своих пищеварительных пузырьков переваривает все вообще приходящее с нею в соприкосновение. Если внутренние органы самой инфузории — ее ядро и бьющиеся пузырьки — противостоят этому действию, то это, несомненно, зависит от обладания ими свойством защищаться от влияния пищеварительных соков. Превосходные исследования М о н а (Мона) ¹ показали, что в известный период жизни парамециума его макронуклеус вполне переваривается протоплазмой, как какое бы то ни было внешнее пищевое вещество. Надо предполагать, что износившееся ядро перестает выделять вещество, которое защищало его раньше от переваривания пищеварительными соками.

Подобная же борьба, как между ядром и пищеварительным содержимым простейших, происходит между ними и их паразитами. Все существа, так или иначе попавшие внутрь инфузории или корненожки, тотчас приходят в соприкосновение с их пищеварительной эндоплазмой. Если они будут в ней убиты и отчасти переварены или же просто выброшены как экскременты, то простейшее останется невредимым и будет продолжать свой нормальный образ жизни. В этом случае мы имеем пример естественного иммунитета,

¹ Archives de zoologie expérimentale, 1889, t. VII, p. 446.

зависящего от внутриклеточного пищеварения. В обратном случае посторонний организм успешно сопротивляется пищеварительному действию, и тогда он остается внутри простейшего. Если паразит слабо размножается в нем, не выделяет яда и вообще безвреден, то становится его нахлебником. И в самом деле, в инфузориях и радиолариях нередко встречаются маленькие растения из рода *Zoochlorella* или *Zooxanthella*. Они не только не вызывают никакой болезни, но, наоборот, благодаря поглощению угольной кислоты могут быть полезны простейшим, в которых живут.

Но бывают случаи, где паразиты более или менее вредны простейшим, в которых находятся. Тогда получается настоящая заразная, иногда смертельная болезнь.

Между этими заразными болезнями простейших всего лучше изучена одна, вызванная особенным родом микроба. Он был открыт в 1855 г. Иоганном Мюллером и послужил темой для работы, исполненной Хавкиным в моей лаборатории¹. Я уже говорил о ней в своей сравнительной патологии воспаления² и поэтому могу быть здесь очень кратким.

Парамециумы иногда заражаются игловидными или спиральными паразитами.

Последние проникают то в макро-, то в микронуклеус, обильно в них размножаются и вызывают значительную гипертрофию пораженных органов.

Несмотря на это, инфузория может жить и размножаться, что часто ведет к ее выздоровлению. С другой стороны, парамециум относится к проникшей внутрь его споре паразита точно так, как ко всякому проглоченному постороннему телу. Не будучи в состоянии переварить спору из-за ее твердой оболочки, парамециум выбрасывает ее, как всякое неудобоваримое вещество.

Таким же образом относятся инфузории к бактериальным эндоспорам. В то время как сенные бациллы, столь распространенные в настоях, где живут парамециумы, перевари-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 148.

² Лекции о сравнительной патологии воспаления, 1892.

ваются в пузырьках их эндоплазмы, споры этих бацилл, после более или менее продолжительного пребывания в пищеварительных вакуолях, выбрасываются вместе с экскрементами.

Так как почти все тело простейших состоит из одной пищеварительной протоплазмы, то вполне естественно, что заразные болезни у них в высшей степени редки. Организм инфузорий и корненожек, приспособленный преимущественно для питания низшими водорослями и бактериями, можно сказать, никогда не подвержен бактериальным болезням.

Инфекции простейших производятся чаще всего низшими грибами, хитридиями, микросферами, сапролегниями или же теми своеобразными организмами, которые, как мы сейчас видели, живут в ядре парамециумов. Кроме того, эти инфекции чаще всего встречаются у тех простейших, которые не имеют настоящего внутриклеточного пищеварения, или же во время покоящегося состояния, когда инфузории не едят и не переваривают.

Исключениями являются: эпидемия амёб, вызванная микросферами¹, и описанная Брандтом² болезнь актинофриса, вызванная грибами из близких родичей *Rythium*. В обоих этих случаях паразиты живут и развиваются внутри деятельной протоплазмы простейших. Часть этих паразитов выбрасывается с экскрементами, но другие остаются в ней, размножаются и убивают животное. В этих случаях пищеварительное действие протоплазмы должно быть нейтрализовано или парализовано выделениями паразита. Но с этой стороны вопрос еще не был затронут. Помимо внутриклеточного пищеварения и выделения паразитов, простейшие обладают еще одним свойством — сильной чувствительностью, которая также отчасти помогает им защищаться от заразных болезней. Наблюдая движения амёб и некоторых инфузорий среди микроскопической флоры и фауны, мы бываем поражены их разборчивостью в выборе пищи. Иногда амёбы выбирают исключительно двойчаток, оставляя в стороне все

¹ Лекции о сравнительной патологии воспаления, 1892.

² Monatsberichte d. Berliner Akademie der Wissenschaften, 1881, стр. 388.

остальные водоросли; или же из очень разнообразной флоры они выбирают какой-нибудь один вид палмелевидных.

Инфузории также оказывают предпочтение одной пище перед другой. Многие ресничные избирают почти исключительно бактерий; другие, как, например, *Nassula*, предпочитают осциллярий. Самый поразительный пример разборчивости представляет прожорливая ресничная инфузория *Amphileptus Claparedii*. Из всей окружающей фауны она выбирает исключительно вортицелл. Поглотив их, она превращается в кисту, которая остается прикрепленной к стельке съеденной вортицеллы.

Такая чувствительность должна, очевидно, направлять простейших в их отношениях с другими организмами и помогать им избегать паразитов.

Я должен упомянуть здесь о весьма интересном наблюдении Саломонсена, сообщенном им на Парижском медицинском конгрессе 1900 г.

Ему удалось убедиться в том, что почти все ресничные инфузории чуют близость трупов своих родичей и быстро удаляются от них, обнаруживая таким образом очень явную отрицательную химиотаксию. Очевидно, это свойство часто должно предохранять их от заражения паразитами, заключенными в трупах инфузорий, умерших от заразных болезней.

Таким образом, существует целый ряд фактов, объясняющих естественный иммунитет простейших по отношению к патогенным микробам.

Мы еще не знаем, существует ли искусственный иммунитет у простейших и может ли он быть у них вызван против заразных болезней.

Наши сведения полнее относительно сопротивления одноклеточных действию растворимых ядов. Последнее гораздо легче поддается изучению, чем иммунитет к самим микробам.

Так как очень многие высшие животные весьма чувствительны к токсическому действию ядов бактериального происхождения, то интересно было узнать, как относятся к ним простейшие.

С этой целью Ж е н г у¹ изучил влияние тетанических и дифтеритных токсинов на ресничных инфузориях. Ему не удалось отметить никакого особенного действия этих токсинов на парамециев. Они одинаково хорошо переносили такие же дозы дифтеритных и тетанических бульонных культур, освобожденных фильтрованием от микробов, как и обыкновенного чистого бульона. Ж е н г у заключает из этого, что парамеции обладают полной естественной невосприимчивостью к обоим упомянутым ядам.

Но если иметь в виду, что эти яды только в слабой степени действуют при обыкновенной температуре и что часто они безвредны для холоднокровных животных, то становится возможным, что иммунитет инфузорий в опытах Ж е н г у мог зависеть от комнатной температуры.

Ввиду этого в моей лаборатории было испробовано действие на парамециев угриного серума, так как он ядовит не только для теплокровных, но и для холоднокровных позвоночных и для беспозвоночных, и притом при низких и средних температурах.

Опыты эти показали, что угриный серум несколько не ядовитее кровяной сыворотки других животных.

Бактериальные яды безвредны не только для ресничных инфузорий, но также и для множества других одноклеточных организмов. Хорошо известно, что микробные токсины при свободном доступе воздуха вскоре населяются целой микробной флорой. В ней преобладают бактерии и дрожжи.

Я убедился² в том, что они не только свободно и нормально могут жить в дифтеритном и тетаническом токсине, но что они более или менее быстро разрушают эти яды. Ж е н г у также утверждает, что дрожжи отлично живут в этих бактериальных ядах.

Размножение микробов и разрушение токсинов происходят при различных температурах — от 15 до 37°.

Но в то время как низшие организмы нечувствительны к бактериальным ядам, в очень слабых дозах убивающим

¹ Sur l'immunité naturelle des organismes monocellulaires contre les toxines, Annales de l'Institut Pasteur, т. XII, 1898, стр. 465.

² Annales de l'Institut Pasteur, т. XI, 1897, стр. 801.

человека и крупных животных, многие микробы обнаруживают чрезвычайную чувствительность к известным жидкостям животного происхождения.

Одна из следующих глав будет посвящена более подробному изложению бактерицидных свойств животных жидкостей. Здесь же мы упомянем только несколько фактов, касающихся иммунитета низших организмов. Самым поразительным примером бактерицидного действия животной жидкости является действие кровяной сыворотки крысы на сибиреязвенную палочку. Этот факт был открыт Берингом в 1888 г. Из него он вывел, что кровь крысы включает органическое основание, способное убить и растворить большое количество сибиреязвенных палочек. Открытие Беринга было подтверждено несколькими наблюдателями, которые прибавили к нему новый факт, а именно, что бактерия сибирской язвы легко приспосабливается к ядовитому действию серума крысы. Так, Савченко¹ в работе, сделанной в моей лаборатории, показал, что, благодаря ряду последовательных переходов, можно культивировать сибирскую язву в чистой сыворотке крысы. Здесь, следовательно, выработалась настоящая приобретенная нечувствительность низшего растения к ядовитому веществу животного происхождения.

Позднее Даниш² проверил этот факт и прибавил к нему несколько новых с целью определить механизм приспособления бактерий к яду. В работе, выполненной в Пастеровском институте, он показал, что сибиреязвенная палочка защищается от ядовитого действия серума, окружаясь толстой оболочкой. Последняя состоит из слизи, задерживающей яд крысьей крови и делающей его таким образом безвредным. Та же слизь, но в меньшей степени образуется и в обыкновенной бульонной сибиреязвенной культуре. Если немного жидкости такой культуры, освобожденной от бактерий (фильтрованием через фарфор), прибавить к крысь-

¹ Ueber die Ursache der Immunitaet von Ratten gegen Milzbrano, Zentralblatt für klinische Medizin, 1888, Nr. 38.

² Annales de l'Institut Pasteur, т. XIV, стр. 641.

ему серуму, то последний становится менее бактерицидным, нежели в смеси с обыкновенным бульоном.

Даниш объясняет это присутствием в профильтрованной жидкости известного количества слизи, выделенной бактеридиями и задерживающей часть яда крысией крови, нейтрализуя его.

Если вместо того, чтобы посеять в бульон обыкновенную бактеридию, чувствительную к этому яду, мы посеем предварительно приученную к серуму крысы сибиреязвенную палочку, то увидим, что жидкость такой профильтрованной культуры нейтрализует большее количество яда. Даниш заключает из этого, что приученная бактеридия приобрела свойство выделять большее количество слизи, чем обыкновенная; вследствие этого в профильтрованную жидкость и проходит большее количество этой защитительной слизи.

Уже несколько раз наблюдали образование прозрачной слизистой оболочки у сибиреязвенной палочки, когда она бывает вынуждена защищаться от различных неблагоприятных условий.

Таким образом, оболочка очень сильно развита у сибиреязвенной бактеридии в крови ящерицы — животного, весьма невосприимчивого¹. В подобных же условиях стрептококк тоже выделяет необыкновенно большую слизистую оболочку, хотя в нормальных условиях он этого не делает. Морская свинка вообще очень нечувствительна к стрептококку и сильно воздействует против него, но иногда эта чувствительность ослабевает. Бордэ² показал, что при этом стрептококк, вынужденный побороть естественную невосприимчивость морской свинки, окружается такой толстой оболочкой, какую редко встретишь в мире микробов (фиг. 2).

Аналогичные факты наблюдаются в случаях защиты микробов против действия внутриклеточных веществ у животных. Примером может служить туберкулезная палочка внутри гигантских клеток грызуна *Meriones Shawii*. Под влиянием вредных для нее веществ, заключенных в этих клетках,

¹ Мечников, *Virchow's Archiv*, 1884, т. XCVII, стр. 510.

² Bordet, *Contribution à l'étude de sérum antistreptococcique*, *Annales de l'Institut Pasteur*, т. XI, 1897, стр. 177, табл. V.

туберкулезная палочка (фиг. 3) окружает себя прозрачной оболочкой, как мы видели у сибиреязвенного бацилла и у стрептококка. Но так как действие гигантской клетки все-таки не уменьшается, то туберкулезная палочка выделяет вторую оболочку (фиг. 4) и продолжает окружаться целым рядом (фиг. 5) оболочек. Она походит тогда на палмелевидную водоросль (фиг. 5), окруженную концентрическими оболочками, или на многие другие растительные клетки, у которых главным средством защиты против различных вредных влияний служит выделение предохранительных оболочек.

Недавно в лаборатории Б у х н е р а, в Мюнхене, Т р о м с д о р ф¹ выполнил ряд опытов относительно приспособления холерного вибриона и тифозной палочки к бактерицидным веществам крови кроликов. Он подтвердил данные своих предшественников и доказал разнообразными опытами, что обе вышеупомянутые бактерии действительно могут приспособиться к кровяной сыворотке и к дефибринированной крови кролика. При этом тифозная палочка приспособляется гораздо легче, чем холерный вибрион.

Иммунитет или приспособляемость одноклеточных организмов к различным токсинам представляет неоспоримую аналогию с приспособлением этих существ к минеральным и органическим ядам. Давно уже известно, что одни и те же виды простейших встречаются как в пресной, так и в соленой воде и что можно приучить инфузорий и амёб к таким количествам соли, которые вначале убивали их. Эта приспособляемость приобретается только при постепенном прибавлении малого количества соли; слишком резкая перемена была бы смертельна.

Таким путем К о н² приучил пресноводных *Euplotes* жить в искусственной морской воде, содержащей 4% хлористого натрия. Б а л ь б а н и³ говорит, что в его опытах полупроцентный раствор соли быстро убивал пресноводных мо-

¹ Archiv für Hygiene, т. XXXIX, 1900, стр. 31.

² Entwicklungsgeschichte der microscopischen Algen und Pilze, Nova Acta Academiae, Caes. L. Carolina, 1854.

³ Action des sels sur les Infusoires, Archives d'anatomie microscopique, т. II, 1898, стр. 595.

над (*Menoidium incurvum* и *Chilomonas paramecium*). Но когда им постепенно прибавляли маленькие дозы — 0,05 в день, то они вскоре приучались к 1% раствору.

В покоящемся состоянии простейшие еще лучше выносят прибавление соли к их нормальной среде.

Вероятно, оболочка цисты мешает проникновению соляного раствора. Если к жидкости, в которой находятся застированные инфузории, прибавить немного анилиновой краски, то видно, что оболочка цисты сильно окрашивается, в то время как тело самой инфузории остается бесцветным. Поглотив большое количество красящего вещества, оболочка насыщается им и не пропускает краски внутрь.

Сравнив действие на инфузорий натриевых, калийных и литиевых солей, Бальбиани (l. c., стр. 580) пришел к тому выводу, что вредное влияние их объясняется не одними осмотическими явлениями, но также и химическим действием.

Бальбиани опирается на тот факт, что изотонические растворы этих трех солей действуют различно на инфузорий одного вида и одинакового происхождения. Калийные и литиевые соли действуют гораздо сильнее натриевых.

Тем не менее простейшие могут постепенно так же хорошо приспособиться к вредному действию физических, как и химических причин.

Так, можно приучить инфузорий и корненожек к высоким температурам, к резкому свету и т. д. С другой стороны, их можно также приучить к токсическому действию настоящих ядов. Девенпорт и Ниль (Neal)¹ показали, что стентор, продержанный в течение двух дней в растворе сулемы (0,00005%), приобретает невосприимчивость к четырехжды смертельной дозе этого яда для особей, выращенных в чистой воде. То же правило наблюдалось относительно ядовитого действия хинина.

В обоих этих случаях не может быть и речи о подборе инфузорий, естественно невосприимчивых к сулеме или хинину. Иммуитет здесь действительно приобретен вследствие

¹ On the acclimatisation of organisms to poisonous chemical substances. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen, T. II, 1896, стр. 564.

прямого и постепенного химического влияния на протоплазму стенторов. Приспособившись, они все переносят дозы, смертельные для неприспособленных своих свидетелей.

Растительные микробы, которых гораздо легче разводить, чем простейших, обнаруживают на каждом шагу характерную приспособляемость. Первые систематические исследования в этом направлении были сделаны К о с я к о в ы м¹ в лаборатории Дюкло. Он изучил антисептическое действие буры, борной кислоты и сулемы на сибиреязвенную палочку и на некоторых других бацилл (*Bacillus subtilis*, *Thyothrix scaber* и *tenius*) и пришел к тому выводу, что постепенно можно приучить всех этих микробов к дозам, несомненно смертельным для тех же неприспособленных видов. *Thyothrix tenius* выносит вдвое большие дозы сулемы, будучи приспособленным, чем раньше. Обыкновенная сибиреязвенная палочка не развивается, когда среда включает более 0,005% борной кислоты; будучи постепенно приученной, она выносит 0,007% того же антисептического вещества.

Впоследствии аналогичные факты были констатированы и другими наблюдателями, так что в настоящее время легко приобретаемая приспособляемость микробов к ядам признана общим правилом.

Для того чтобы выяснить механизм этой приспособляемости, Д а н и ш (1. с.) изучал действие мышьяковистой кислоты на сибиреязвенных палочек. Он доказал, что этот бацилл приучается расти в бульоне, заключающем такую дозу мышьяковистой кислоты, которая вначале мешает всякому развитию. Во время процесса приспособления, достигающегося путем ряда переходов в среды с возрастающим количеством мышьяковистой кислоты, сибиреязвенная палочка выделяет слизистый футляр, защищающий чувствительные части ее. Мы имеем здесь, следовательно, совершенно сходное явление с тем, которое тот же наблюдатель видел у бактерий при приспособлении ее к серуму крысы. Аналогия эта распространяется даже на выделение предохраняющего вещества в культуральную жидкость.

¹ К о с я к о в, Sur l'accoutumance aux antiseptiques. Annales de l'Institut Pasteur, т. I, 1887.

Когда сеют обыкновенную, неприученную палочку в мышьяковистый бульон, к которому прибавили жидкость, происходящую из культуры приученного сибиреязвенного бацилла, то получается заметный рост. Когда, наоборот, делают такой же посев в мышьяковистый бульон, но к которому была прибавлена фильтрованная жидкость из неприученной культуры, бактеридия развивается гораздо хуже.

Разница объясняется присутствием известного количества слизистого вещества в жидкости, где росла приученная бактеридия. Это вещество задерживает мышьяк и мешает ему действовать на протоплазму микробов.

Дрожжи также очень легко приспособляются к антисептическим веществам. Это свойство их привело даже к практическому применению. Как известно, маленькие дозы фтористоводородной кислоты мешают развитию пивных дрожжей.

Э ф ф р о н¹ приучил их жить в среде, заключающей такое количество фтористоводородной кислоты, которое вполне антисептично для тех же неприученных растений. При этих условиях приученные клетки возбуждаются и выделяют большее количество алкоголя.

Приучаясь к антисептическим дозам (300 мг фтористоводородной кислоты на 100 см³ пивного сусла), пивные дрожжи таким образом приобретают род иммунитета, которого не имели раньше. Это новое свойство может передаваться по наследственности следующим поколениям, развившимся в простом пивном сусле без примеси фтористоводородной кислоты. Действие этого вещества, возбуждающее усиленное брожение, не зависимо от кислой реакции Hft., так как другие неантисептические кислоты, как, например, виннокаменная кислота, не вызывают его.

Иммунитет, приобретенный к фтористоводородной кислоте, строго специфичен. Дрожжи, приученные к этому веществу, становятся даже чувствительнее к другим ядам.

Д ю к л о² уже подчеркнул отношение между антисептическими и питательными веществами. Столь сильно створа-

¹ Moniteur scientifique du D-r Quesneville, 1890, 1891, 1892, 1894,

² Traité de Microbiologie, т. I. 1898, стр. 238.

живающий протоплазму формальдегид может в то же время служить питательным веществом для микробов. Пере¹ показал, что *Thyothrix tenuis* приспособляется к действию этого альдегида и утилизирует его для своего питания. Здесь происходит нечто аналогичное с тем, что мы видели относительно переваривания простейшими паразитами.

В микробиологии теперь всем известно, что бактерии и дрожжи, которые сначала не употребляли известные вещества, затем приучаются к ним и начинают питаться ими.

Динер напечатал подробную работу о приспособлении дрожжей к галактозе. Обыкновенно дрожжи пренебрегают этим сахаром и заставляют бродить глюкозу; но их легко приспособить и к галактозе, которую они тогда поглощают и превращают в алкоголь и углекислоту².

Простейших можно постепенно приучить не только к ядам, но и к физическим условиям. Таким образом, Деллинджеру удалось поднять температуру воды, в которой развивались жгутиковые инфузории, с 15,5 на 23°, не убив их. Продолжив свои опыты в течение нескольких месяцев, он даже добился того, что они жили при 70°. По мнению Девенпорта³ и многих других наблюдателей, это сопротивление высокой температуре зависит от уменьшения количества воды в протоплазме. Так, Деллинджер наблюдал, что у его инфузорий, приученных к горячей воде, вакуоли постепенно уменьшались и даже совершенно исчезали.

Приспособляемость, следовательно, есть очень общераспространенное свойство в мире одноклеточных. Она связана с внутриклеточным пищеварением твердых веществ и с поглощением и переработкой растворимых.

Эти явления химического порядка тесно связаны с чувствительностью микроорганизмов, составляющей одно из основных свойств живых существ.

Одни простейшие, нечувствительные к паразитам, защищаются от них бегством или же съедают и переваривают их;

¹ Annales de l'Institut Pasteur, т. X, 1896, стр. 417.

² Annales de l'Institut Pasteur, т. XIV, 1900, стр. 139.

³ Davenport a. Castle, Archiv für Entwicklungsmechanik, 1896, т. II, стр. 227.

другие приобретают иммунитет к токсинам или к неорганическим ядам, поглощают их, задерживают и видоизменяют.

Во всех этих примерах иммунитета происходит, следовательно, реакция живых частей организма, которая есть не что иное, как следствие чувствительности протоплазмы.

Прежде чем инфузория удалится от трупа себе подобных, прежде чем она схватит паразита или выделит вокруг своей добычи пищеварительный сок, прежде чем бактерия окружит себя предохранительной слизистой оболочкой и т. д., необходимо, чтобы эти одноклеточные организмы ощутили нечто, что вызвало бы вышеизложенные реакции.

Мы обязаны знаменитому ботанику П ф е ф ф е р у самыми существенными исследованиями этой чувствительности у одноклеточных. Его наблюдения привели к тому общему выводу, что это свойство подчинено психофизическому закону Вебера-Фехнера. Наблюдая движения бактерий под влиянием возрастающих возбуждений, П ф е ф ф е р установил, что, сообразно этому закону, в то время как возбуждение растет в геометрической прогрессии, чувствительность растет в арифметической, т. е. что реакция пропорциональна логарифму возбуждения. Для того чтобы подвижная бактерия (*Bacterium termo*), культивированная в пептонной среде, восприняла перемену этой среды, надо впятеро сконцентрировать последнюю. Более слабые растворы, например, втрое или вчетверо сильнее первоначального, вовсе не замечаются бактериями; следовательно эти различия слишком слабы для их химиотаксичной чувствительности.

Различные реакции, обнаруживаемые при иммунитете одноклеточных и подчиненные чувствительности их протоплазмы, бесспорно относятся, следовательно, к разряду чисто клеточных явлений.

ГЛАВА II

НЕКОТОРЫЕ СВЕДЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО НЕВОСПРИИМЧИВОСТИ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ РАСТЕНИЙ

Заразные болезни растений. — Плазмодии миксомицет и их химиотаксия. — Приучение плазмодиев к ядам. — Патогенное действие склеротинии на явнобрачных. — Зарубцовывание у растений. — Защита растений против бактерий. — Чувствительность растительных клеток к осмотическому давлению. — Приспособление растений к последнему. — Зависимость химических явлений от чувствительности растительных клеток. — Закон Вебера-Фехнера.

Глава эта — о невосприимчивости в растительном царстве — по многим причинам не может быть полной.

Когда еще бродили впотьмах относительно причин болезней человека и высших животных, патология растений была уже подробно изучена и этиология множества их болезней прочно установлена. Но в ботанике, несмотря на это, вопрос о невосприимчивости оставался на заднем плане, так что мы не имеем о нем никаких специальных работ.

Только мимоходом был затронут вопрос о невосприимчивости некоторых растений к заразным или к ядовитым для них началам. Поэтому, чтобы представить читателю свод вопроса о невосприимчивости в растительном царстве, пришлось бы сделать специальное исследование в этом направлении или же привести подробное изложение всей ботанической литературы.

Не будучи в состоянии выполнить такую задачу, нам придется ограничиться некоторыми сведениями, заимствован-

ными у ботаников и способными осветить некоторые стороны общей задачи, интересующей нас.

Очень многие растения подвержены заразным болезням, вызванным низшими организмами. Между последними грибы занимают первое место. В то время как в животном царстве большинство инфекций производится бактериями, у растений болезни только в редких случаях зависят от этой причины, которая играет у них второстепенную роль. Это различие зависит главным образом от химического состава жидкостей у представителей обоих царств. Клеточный сок растений обыкновенно имеет кислую реакцию. А мы знаем, что при этих условиях развиваются гораздо лучше грибы, чем бактерии.

Различные способы защиты против заразных болезней, описанные нами у одноклеточных, встречаются также и у многоклеточных растений. Но у большинства последних клетки неподвижны благодаря сильно развитой оболочке; только у некоторых низших растений не имеется ее, и потому они подвижны. Так, у миксомицет существует амебоидная стадия и большие плазмодии, выдвигающие протоплазматические отростки идвигающиеся наподобие корненожек и споровиков.

Заразные болезни должны быть очень редки у миксомицет: до сих пор по крайней мере о них никем не было упомянуто. Очень вероятно, что плазмодии отделяются от паразитов так же, как и простейшие, т. е. выбрасывают их или переваривают. Пищеварение их совершается в явно кислой среде благодаря растворимому ферменту, принимаемому Крукенбергом¹ за известного рода пепсин. Я не стану более распространяться на этот счет, так как этот вопрос уже изложен в моей «Сравнительной патологии воспаления».

Челаковский² показал, что миксомицеты могут поглощать живые организмы. Он видел, что споры различных грибов могут даже прорасти внутри плазмодиев.

¹ Untersuchungen aus dem physiologischen Institute in Heidelberg, 1878, т. II, стр. 273.

² Flora, 1892, т. LXXVI, стр. 247.

В то время как наши выводы о сопротивлении плазмодиев по отношению к микробам основаны только на аналогиях и гипотезах, сведения об их иммунитете против жидких веществ опираются на хорошо установленные опыты. Мы обязаны С т а л ю¹ первыми данными о способе сопротивления плазмодиев против ядов. Плазмодии пользуются своей амебоидной подвижностью, чтобы избегать соприкосновения с растворами солей, кислот или с сильно концентрированным и потому вредным для них сахарным раствором. Они обнаруживают таким образом отрицательную химиотаксию, подобную той, которая так часто наблюдается у одноклеточных существ. У миксомицет, следовательно, существует естественный иммунитет, обусловленный их подвижностью. Но у них наблюдается также род искусственной невосприимчивости, хорошо описанный С т а л е м.

Привожу выписку из его работы, столь важной с общей точки зрения. «Когда заменяют воду в сосуде 1 или 2% раствором глюкозы, то это вызывает или смерть плазмодиев, если действие было слишком быстро, или только их удаление из жидкости. Даже 1/2 или 1/4% растворы сначала избегаются плазмодиями и могут убить их при слишком внезапном действии.

Плазмодии обыкновенно сначала отползают в отдаленные части субстрата от нового раствора, но через некоторое время, часто через несколько дней, возвращаются к нему. В конце концов они погружаются в раствор глюкозы разве только с немного большей сдержанностью, чем в обычный для них настой дубовой коры.

Миксомицеты, следовательно, медленно, но все же приспособляются к более концентрированному раствору. Они при этом, вероятно, теряют некоторое количество своей влаги.

Мне удалось наблюдать приспособление миксомицет даже к более сильной (2%) концентрации.

Плазмодий, приучившийся через несколько дней к 2% раствору глюкозы, в котором он уже опустил многочисленные отростки, сильно пострадал от внезапной замены сахар-

¹ Botanische Zeitung, 1884, стр. 163.

ного раствора чистой водой. Оставшиеся живыми части его удалились на большое расстояние от уровня жидкости и вернулись в нее только через два дня. После новой перемены жидкости плазмодии опять сначала удалялись и только позднее снова приближались. Всегда проходит некоторое время прежде, чем плазмодии привыкнут к перемене концентрации. Тот же результат получается, если заменить 2% раствор не чистой водой, а $\frac{1}{2}\%$ или $\frac{1}{4}\%$ раствором (стр. 166).

В своих лекциях о бактериях¹ де Бари объяснил эти факты приобретенного плазмодиями иммунитета приспособлением их к растворам, которых они сначала тщательно избегали. Он предположил возможность подобного же приучения к твердым веществам, поглощаемым миксомицетами.

Так как эти явления приобретенной невосприимчивости у столь первобытных и простых организмов представляются очень существенными в вопросе иммунитета вообще, то я счел нужным лично познакомиться с ними. Мне легко удалось приучить плазмодии *Physarum* к таким растворам мышьяковистой кислоты, которые сначала их резко отталкивали. Это приспособление проявляется движениями плазмодия и переходом отрицательной хемотаксии (отталкивания) в положительную (притяжение).

При современном положении наших знаний мы не можем точно определить изменений, происходящих в плазмодиях во время их приспособления.

Сталь предполагает, что эта приспособляемость зависит «от внутренних свойств плазмодия» (вероятно, от содержания большего или меньшего количества воды) и что она сводится «не к простым, легко объяснимым явлениям, но к весьма сложной возбудимости».

Очевидно, что в вышеупомянутом случае приобретенного иммунитета мы имели дело не с физическими или химическими изменениями растворов, но исключительно с явлениями реакции со стороны живого плазмодия.

После периода деятельности, во время которой миксомицеты подвижны, питаются, переваривают и отбрасывают

¹ Vorlesungen über Bacterien, изд. 1-е, 1884.

пищевые остатки, как низшие животные, наступает покоящееся состояние, когда они обращаются в неподвижные спорангии, наполненные массой круглых спор. Плазмодии обнаруживают совершенно новые свойства перед своим переходом из животного в настоящее растительное состояние. Они не принимают никакой пищи и не поглощают посторонних тел; они избегают привлекавшей их прежде влаги и не боятся света.

Созрев, миксомицеты представляются настоящими растениями и ведут вполне пассивный образ жизни до появления нового поколения. Большинство растений соответствует именно этому пассивному состоянию миксомицетов.

Но между тем как у последних оно непродолжительно, у большинства растений оно постоянно. И вот тут-то им приходится бороться всеми своими силами против нападения паразитов. Как было сказано выше, их средства защиты нам еще мало известны и до сих пор лучшим исследованием по этой части остается сделанное де Бари¹ над *Sclerotinia Libertiana* (или *Peziza sclerotiorum*).

Этот гриб из группы миксомицетов поражает большое количество растений и часто причиняет большие опустошения между полевыми и садовыми растениями, как репак, лен, петунья, георгины и т. д. Мицелий склеротинии развивается в стеблях травянистых растений и производит внутри их устойчивые формы — склероции; они имеют вид черных шариков, похожих на мышинные испражнения.

Споры склеротинии прорастают и образуют мицелии на поверхности растений. Чтобы проникнуть сквозь клеточную оболочку, нити этого мицелия должны разрушить ее. Они делают это, выделяя жидкость, заключающую пищеварительный фермент и необходимую для его действия щавелевую кислоту.

Де Бари нашел этот род «токсина» в настое мицелия склеротинии. Сок этот очень деятелен по отношению тканей многих растений (моркови, земляной груши, цикория и т. д.). Под его влиянием протоплазма клеток стягивается, происходит настоящий плазмолиз; клеточная оболочка разбухает, и

¹ Botanische Zeitung, 1866.

ее средние пласты растворяются. Клетки распадаются, и ткани мякнут вследствие этого пищеварительного действия. При согревании сока до 52° он теряет всю свою пищеварительную способность по отношению к клеточной оболочке, но может еще вызвать плазмолиз.

Это действие высокой температуры подтверждает мнение, по которому соки склеротинии заключают растворимый фермент. Исследования и выводы де Бари были подтверждены и дополнены опытами Лорана (Laurent)¹.

Sclerotinia Libertiana главным образом паразитирует на молодых растениях, это общеизвестный факт; если можно так выразиться, болезнь, вызываемая этим грибом, может считаться подобно скарлатине «детской». Де Бари предполагал, что невосприимчивость взрослых растений зависит от большого сопротивления их клеточной оболочки по отношению к пищеварительному действию жидкости, выделяемой нитями мицелия. Непосредственный опыт подтвердил справедливость этого предположения. Так, в то время как сок, добытый из склеротинии, легко переваривает ткани молодых растений, он не действует вовсе на ткани взрослых.

В этой болезни мы имеем дело с борьбой между двумя растениями. Паразит выделяет ядовитые и переваривающие соки, которыми он действует на растение, питающее его. Последнее защищается выделением оболочек, способных сопротивляться действию выделений грибка. Борьба эта, ведущаяся с помощью химических веществ, обязана деятельности живых клеток обоих борющихся растений и основана на чувствительности их протоплазмы.

Приведенный пример может служить образцом при изучении явлений иммунитета в растительном царстве.

Прежде всего растению приходится мешать паразиту проникнуть во внутренние свои части; это достигается выделением возможно более упорных оболочек. И в самом деле, мы видим, что при малейшем поранении большинство растений реагирует обильным размножением клеток и одревене-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 44.

нием периферических частей. Оболочки последних утолщаются, клетчатка обращается в пробковину, и таким образом возникает корковый слой, мало проницаемый для жидкостей и газов. Растение реагирует одревеснением против грубых повреждений, разрезов, ожогов и гниения, вызванного микробами.

М а с с а р (Massart) ¹ в очень интересной статье соединил современные данные относительно процессов зарубцевания у растений и показал, что они очень разнообразны. Многие пораненные листья не реагируют вовсе зарубцеванием. Очень многие водяные и болотные растения слабо реагируют. Их ткани буреют и отмирают без образования рубца; это объясняется легкостью, с которой заменяются утраченные части. Но когда у тех же растений поранены части, имеющие существенное значение для целостности особи, или когда повреждены органы, необходимые для зимовки, то, наоборот, происходит очень быстрое зарубцевание раны.

Старые и взрослые ткани обыкновенно реагируют иначе, чем молодые. В то время как молодые листья *Cissia* (приведенный М а с с а р о м пример) очень быстро реагируют против травмы, образуя настоящий рубец, заживляющий рану, взрослые листья образуют непосредственно возле раны всего только один слой древесины.

Внутренний механизм зарубцевания еще недостаточно выяснен; но очевидно, что, в конце концов, он зависит от чувствительности живых растительных клеток.

Многие растения, так сказать, накладывают перевязку на свои раны; достигается это выделением соков, твердеющих на воздухе. Эти соки то (как млечные) предсуществуют в растении в виде запаса, то образуются только вследствие поранения. В последнем случае смолы и клеи, служащие для прикрытия ран и для защиты живых частей, обозначаются как «рубцовые выделения».

По мнению, высказанному впервые де В р и с о м, эти твердеющие на воздухе соки весьма полезны как естественный перевязочный материал и также как предохранение

¹ La cicatrisation chez les plantes. Bruxelles, 1897.

против нападения растений и животных. И действительно, многие из этих выделений заключают всеми признанные антисептические и токсичные эссенции¹.

Одеревенение, зарубцевание, выделение соков, покрывающих раны, — все это легко понятные и могущественные средства защиты у растений против всякого рода вредных, болезнетворных влияний. Но растения располагают не одними этими средствами. Живые элементы их обыкновенно выделяют клеточный сок кислой реакции, и это свойство играет значительную роль в защите их против патогенных агентов.

Лоран² изучал эту сторону вопроса невосприимчивости растений по отношению к гниению, производимому бактериями. По его мнению, одна разновидность коли-бацилла нападает на картофель при помощи своих выделений, подобно тому как было выше описано относительно склеротинии. Бацилла этот также выделяет растворимый фермент, переваривающий клеточную оболочку картофельного клубня и в то же время выделяет щелочной сок, необходимый для этого переваривания. Нагревание до 62° уничтожает растворимый фермент, так что нагретая жидкость больше не переваривает срединных пластинок и перегородок клеточной оболочки. Но, несмотря на эту температуру, жидкость сохраняет еще одно или даже несколько веществ, вызывающих сокращение и затем смерть протоплазмы.

Погружая ломтики клубня картофеля, очень невосприимчивого к бактериальному гниению, в жидкость, выделенную из коли-бацилла, и прививая картофелю этот микроб, Лоран всегда наблюдал глубокое изменение его клеток.

Щелочные выделения вышеупомянутого микроба нейтрализуются кислым соком картофеля. По мнению Лорана, некоторые виды клубневых растений невосприимчивы к бактериальному гниению, именно благодаря выделению достаточно кислого клеточного сока.

¹ V. Frank, Die Krankheiten der Pflanzen, 2-е изд., т. I, 1895, стр. 43.

² Recherches expérimentales sur les maladies des plantes. Annales de l'Institut Pasteur, т. XIII, 1899, стр. 1.

Таким образом удалось искусственно иммунизировать наиболее чувствительные разновидности картофеля против бактериального гниения. Для этого их погружали только на несколько часов в растворы разных органических кислот. Наоборот, когда Лоран подвергал влиянию щелочных растворов разновидности картофеля с очень стойкой естественной невосприимчивостью, они становились весьма чувствительными к его микробу.

Следовательно, борьба между картофелем и коли-бациллом сводится к химическому действию щелочных выделений микроба и кислых — картофеля. По мнению Лорана, этот факт выясняет влияние известных удобрений на чувствительность или невосприимчивость картофеля и многих других растений к инфекционным болезням.

Известно, что прибавление фосфатов к почве усиливает невосприимчивость некоторых культурных растений. Эти вещества жадно поглощаются корнями и образуют кислые соли, растворяющиеся в клеточном соке. Наоборот, азотистые, калиевые и известковые удобрения уменьшают сопротивляемость тех же растений, вероятно, вследствие уменьшения кислотности их клеточного сока.

Но одни и те же удобрения могут действовать различно на разные растения. Так, фосфаты, усиливающие невосприимчивость картофеля к бактериальному гниению, делают, наоборот, земляную грушу более чувствительной к нападению склеротинии.

Лоран объясняет этот факт разницей среды, благоприятной для деятельности растворимых ферментов обоих паразитов.

Фермент бацилла переваривает клеточную оболочку в щелочной или слабокислой среде; следовательно, усиление кислотности, получаемой от поглощения фосфатов, мешает этому перевариванию и таким образом помогает картофелю в его борьбе.

Наоборот, фермент склеротинии, как вытекает из исследований де Барри, переваривает клетчатку в резко кислой среде. Поэтому здесь усиленная кислотность, вызванная удобрением фосфатами, помогает паразиту против земляной груши.

Кислотность клеточного сока не только нейтрализует микробные продукты, но, помимо того, она еще вредна для большинства бактерий, развивающихся только в нейтральных и щелочных средах. Вот почему бактериальные болезни гораздо более редки у растений, чем у животных.

Выделение клеточных соков у растений, следовательно, играет очень существенную роль как средство защиты. Поэтому в высшей степени важно насколько возможно проникнуть вглубь этого механизма.

Растительные клетки вообще очень чувствительны к различным влияниям и весьма тонко различают окружающие их изменения. Они так же чувствительны к физическим свойствам, как и к химическому составу среды, в которой живут.

Растительные клетки с точностью ощущают осмотическое давление омывающей их жидкости; они реагируют на растворы, увеличивая или уменьшая собственное внутриклеточное давление. В очень тщательной работе в а н Р и с с е л б е р г¹ действительно показал, что в растительных клетках, помещенных (особенно эпидермические клетки некоторых традесканций) в более концентрированный раствор, чем тот, к которому они привыкли, внутриклеточное давление увеличивается; в обратном случае давление это уменьшается.

Эти изменения осмотического давления обязаны видоизменению концентрации клеточного сока, а последнее само зависит от химических превращений. Так, когда клетка омывается слишком концентрированным раствором, то она производит щавелевую кислоту, растворяющуюся в клеточном соке. Благодаря малой величине своей молекулы кислота эта очень осмотична.

С целью подтвердить этот результат точными фактами в а н Р и с с е л б е р г изучил кислоты клеточного сока традесканции. В нормальном соке он постоянно находил яблочную кислоту и только в редких случаях — следы щавелевой.

¹ Réaction osmotique des cellules végétales. Работа, награжденная Королевской академией, Брюссель, 1899.

Затем он определил кислоты листьев того же растения, погруженных на несколько дней в довольно густой раствор тростникового сахара. Во всех анализах он находил легко определяемое количество щавелевой кислоты. Это доказывает, что растение, приспособляющееся к более густой среде, действительно образует щавелевую кислоту для усиления своего внутриклеточного давления.

Происхождение этой кислоты не было достаточно точно выяснено, но в а н Р и с с е л б е р г предполагает, что она образуется на счет глюкозы.

По исследованиям Г и с с л е р а щавелевая кислота локализуется главным образом в эпидермисе и вообще в периферических тканях растений; поэтому очень вероятно, что она играет роль в защите против разных вредных влияний.

Ботаники предполагают, что присутствие большого количества этой кислоты в растении мешает нападению травоядных животных, как улиток и травяных вшей. Щавелевая кислота, кроме того, поддерживает влагу в поверхностных клетках; но, очень вероятно, что она играет также значительную роль в иммунитете растений против бактериальных болезней.

Растительная протоплазма, способная усиливать производство кислот для увеличения осмотического давления, может также по мере надобности уменьшать производство их.

При перенесении клеток традексанции из густого раствора в гораздо более жидкий часто наблюдают в клеточном соке осадок кристаллов щавелевой извести, который вызывает уменьшение осмотического давления. Когда же растительную ткань вновь переносят в более густой раствор, то щавелевые кристаллы растворяются вследствие нового образования кислот.

Эти процессы, столь существенные для жизни растений вообще и для их иммунитета против инфекций в частности, зависят от чувствительности протоплазмы. Живая часть растительной клетки очень тонко чувствует все окружающие изменения, несмотря на то, что она заключена в более или менее плотную и устойчивую оболочку.

М а с с а р¹ наблюдал, что возбуждение, вызванное травматизмом, часто передается на большое пространство и вызывает реакцию очень отдаленных клеток.

Если у *Impatiens sultani* разрезать среднюю жилку листа у основания его, то рана не зарубцовывается, но через несколько дней лист отпадает от стебля.

Возбудимость есть основное свойство всех живых существ. Растение отвечает на возбуждение или резким движением, как *Mimosa pudica*, или медленно, как при химической реакции во время приспособления к сгущению среды.

Реакции эти зависят от различной чувствительности специфического характера. Эти особенности определяют, в каком направлении произойдет двигательная реакция. Так, стебель, благодаря специфической чувствительности своих живых частей, направляется к свету, а свойственная корню чувствительность заставляет его углубляться в почву.

Чувствительность растений, так же как и одноклеточных существ, подчинена психофизическому закону Вебера-Фехнера. П ф е ф ф е р² впервые доказал это на подвижных сперматозоидах споровых. М а с с а р³ очень остроумными опытами над световой чувствительностью плесени (*Phycomyces nitens*) показал, что тот же закон направляет к свету движения этого растения. Его световая чувствительность оказывается гораздо тоньше, чем химиотаксия бактерий и сперматозоидов мхов и папоротников.

Э р р е р а выводит из опытов в а н Р и с с е л б е р г а, что осмотическая реакция растений также подчинена психофизическому закону. Он поручил своему ученику систематически исследовать этот вопрос, и полученные результаты вполне подтвердили его предположение. По данным Р и с с е л б е р г а⁴, осмотическая реакция клеток растет в арифметической прогрессии, а осмотическое возбуждение —

¹ Рубцевание, I. с., стр. 61.

² P f e f f e r, Untersuchungen aus dem botanischen Institute in Tübingen, т. I, 1884, стр. 363.

³ Recherches sur les organismes inférieurs. Bulletin de l'Académie de Belgique, 2-e série, I, XVI, 12, 1888.

⁴ I. с., стр. 40.

в геометрической. Следовательно, осмотическая реакция пропорциональна логарифму возбуждения.

Итак, явления приспособления и невосприимчивости у растений вообще очень распространены, так же как и у одноклеточных организмов.

Растения защищаются своими устойчивыми оболочками и выделениями; они могут изменять физические и химические свойства последних. Эти явления находятся в зависимости от живых частей клетки, направляющих их соответственно своей сильно развитой чувствительности.

Благодаря этому свойству растения могут постепенно приспособляться к различным концентрациям среды и к ядам, вначале очень вредным для них.

Следовательно, рядом с естественным иммунитетом ко многим патогенным влияниям растения также обладают и приобретенным.

ГЛАВА III

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО НЕВОСПРИИМЧИВОСТИ В ЖИВОТНОМ ЦАРСТВЕ.

Примеры естественной невосприимчивости между беспозвоночными. — Невосприимчивость против микробов и отсутствие чувствительности к микробным ядам — два различных свойства. — Невосприимчивый организм не освобождается от микробов помощью выделительных органов. — Он уничтожает их рассасыванием. — Судьба посторонних тел в организме. — Рассасывание клеток. — Внутриклеточное пищеварение. — Оно производится помощью растворимых ферментов. — Пищеварение у планарий и актиний. — Актинодиастаз. — Переход от внутриклеточного пищеварения к пищеварению выделенными соками. — Пищеварение у высших животных. — Энтерокиназ и роль его в пищеварении. — Психические и нервные элементы в пищеварении. — Приспособление панкреатического выделения к роду пищи. — Выделение пепсина в кровь и в мочу.

Как видно из двух предыдущих глав, одноклеточные организмы и растения представляют многочисленные явления иммунитета. Рядом с естественной невосприимчивостью они бесспорно способны приспособляться к болезнетворным агентам, т. е. обладают и искусственным иммунитетом. Ввиду этого совершенно естественно, что и животное царство не составляет исключения из этого общего правила, и действительно, у животных очень распространена невосприимчивость к патогенным началам. У них постоянно наблюдаются проявления естественного иммунитета против паразитов, их токсинов и ядов вообще. Также часто наблюдается против них и искусственная невосприимчивость.

Пока мы еще мало знакомы с явлениями иммунитета у низших животных, относящихся к беспозвоночным.

Тем не менее можно с уверенностью утверждать, что и они часто обладают естественной невосприимчивостью к микробам и бактериальным токсинам. Примером может служить крупная белая личинка жука-носорога (*Oryctes nasicornis*), живущая в опилках дубовой коры. Очень чувствительная к холерному вибриону ($1/8\ 000$ культуры его вызывает смертельную септицемию), она обнаруживает поразительную естественную невосприимчивость к сибиреязвенным и дифтеритным бациллам. Большие дозы бактеридий второй вакцины, смертельные для кроликов, свинок и мышей, отлично переносятся личинкой жука-носорога. Она также невосприимчива и к большим дозам дифтеритной палочки. Однако многие виды насекомых чувствительны к тем же микробам. Так, по исследованиям А. К о в а л е в с к о г о ¹, сверчки очень легко заражаются сибирской язвой даже при довольно низкой температуре (22—23°). Наоборот, по мнению того же автора, они невосприимчивы к птичьему туберкулезу. Многие беспозвоночные, изученные с этой точки зрения, представляют аналогичные явления, на которых нам нет надобности останавливаться.

У позвоночных вообще и у человека в частности естественный иммунитет против многих инфекционных болезней и растворимых ядов так распространен, что затрудняешься в богатстве выбора примеров. Существуют целые серии человеческих инфекций, изучение которых затруднено именно тем, что к ним невосприимчивы все другие виды животных. Таковы сифилис, скарлатина, проказа, сыпной тиф и т. д.

С другой стороны, человек невосприимчив к очень большому числу заразных болезней домашних животных: так, для него совершенно безвредны чума, мыт, перипнеймония рогатого скота, куриная холера, пневмоэтерит свиней и многие другие инфекции животных.

¹ Études expérimentales sur les glandes lymphatiques des Invertébrés. Mélanges biologiques de l'Académie des Sciences, St.-Petersbourg, т. XII, 1894, стр. 458.

Так как в громадном большинстве случаев болезнетворные микробы действуют своими токсическими выделениями, то можно было бы думать, что и случалось много раз, что естественный иммунитет против заразных болезней зависит от отсутствия чувствительности невосприимчивого организма к соответствующим ядам. Но это предположение не выдерживает критики.

Несомненно, бывают примеры одновременной невосприимчивости животного вида и к микробу, и к его токсину. Но эти случаи редки; всего чаще невосприимчивый или мало восприимчивый к микробам организм, наоборот, очень чувствителен к его ядовитым продуктам. Даже такие микробы, которые почти постоянно приходят в соприкосновение с человеческим организмом и тем не менее не патогенны для него, вырабатывают яды, способные серьезно вредить здоровью. Примером может служить бацилл синего гноя. Он один из наиболее распространенных вокруг человека. По Шимельбушу¹, он встречается у половины людей, на коже подмышками и в пахах. С кожи он иногда распространяется на перевязки, которые тогда принимают давно известный характерный синий цвет. Этот же бацилл встречается в кишках здорового и больного человека.

Яковский² наблюдал его в испражнениях, выходивших из каловых фистул двух оперированных женщин. Но, несмотря на необыкновенно благоприятные условия для заражения, микроб этот остается безвредным. Только у детей, и то очень редко, ему приписывают болезнетворное действие. Следовательно, в общем человек к нему вполне невосприимчив. Но это вовсе не зависит от нечувствительности к его яду. Так, Шеффер³ вызвал у себя лихорадку и рожистую опухоль прививкой в плечо 0,5 см³ стерилизованной пноцианической культуры. Бушар и Шарэн⁴

¹ Ueber grünen Eiter. Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 62, Leipzig, 1893.

² Processus chimiques dans les intestins de l'homme, Archives des sciences biologiques de St.-Petersbourg., т. I, 1892, стр. 539.

³ Цитировано у Шимельбуша, I. с.

⁴ Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, 1892, т. II, стр. 1226.

прививкой больным пиоцианического токсина вызывали у них более или менее сильную лихорадочную реакцию и другие проявления отравления. Другой из самых обыкновенных сапрофитов — *Coccobacillus prodigiosus* также сам по себе не болезнетворен, что не мешает его продуктам вызывать у человека иногда очень серьезное отравление. Лягушка невосприимчива к холерному вибриону, но погибает от впрыскивания его токсина. Поразительный пример представляет нам также человеческий туберкулезный бацилл и туберкулин. Человек гораздо лучше выносит патогенное действие этого микроба, чем морская свинка, и, наоборот, гораздо чувствительнее последней к токсину, т. е. к туберкулину.

По исследованиям Беринга и Киташима¹ из всех млекопитающих всего чувствительнее к туберкулезному яду овца, всего менее — морская свинка и рогатый скот.

Наоборот, к самому туберкулезному бацилле значительно чувствительнее всех животных морская свинка; рогатый скот менее чувствителен к нему, а овца даже очень невосприимчива.

Незачем приводить еще другие примеры; ясно, что иммунитет к микробной инфекции, с одной стороны, и к интоксикации — с другой, — два различных свойства, так что мы не вправе свести микробный иммунитет к нечувствительности к ядам.

Итак, надо отдельно рассматривать эти два вида невосприимчивости. Мы сначала займемся иммунитетом животных к живым патогенным микробам.

Невосприимчивые животные и человек безвредно выносят прививку больших доз микробов. Так, Опиц² впрыскивал в кровь собак 10 000 000 микробов. Через 20 минут он мог разыскать в ней только 9 000. Поэтому естественно возникает вопрос: какая же участь постигает их внутри невосприимчивого организма? Предполагали, что последний отделяется от них таким же способом, как от всех растворимых ядов.

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1901, стр. 163.

² Zeitschrift für Hygiene, т. XXIX, 1898, стр. 548.

Некоторые из этих ядов, как иод и алкоголь, выделяются почками, другие, как железо, — кишками.

Естественно было предположить, что и микробы удаляются теми же выделительными органами. Флюгге принял эту точку зрения и изложил ее в своем сочинении о ферментах и микробах¹. Он даже предложил Высоковичу² исполнить ряд многочисленных опытов, чтобы проверить свою теорию. Большое число этих опытов, очень тщательно сделанных, однако опровергло его предположение.

Различные виды микробов, привитые в кровеносные сосуды кроликов и собак, никогда не удаляются ни почками, ни другими выделительными органами, если эти животные невосприимчивы. Переход бактерий в выделения всегда указывает на более или менее важные повреждения тканей.

Этот результат был много раз подтвержден и он теперь общепринят. Выделение микробов мочой указывает на отсутствие иммунитета и, наоборот, на чувствительность организма.

Во многих септицемиях, как, например, при сибиреязвенной, при стрептококковой и других, а также в более локализованных заболеваниях, как тиф, бактерии иногда даже в большом количестве обнаруживаются в моче.

Между тем здесь мы несомненно имеем дело с невосприимчивым организмом.

Однако за эти последние годы было напечатано несколько работ с целью показать несправедливость этого, повидимому, окончательно установленного результата.

Сначала Бидль и Краус³ (венские ученые) заявили в очень подробной работе, что микробы легко могут переходить в неповрежденную почку, которая при выполнении своей физиологической функции освобождает от них организм. Микробы через нормальный диапедез выходят из капиллярных сосудов и затем выделяются с мочой. По исследованию

¹ Fermente und Mikroparasiten. Ziemssen u. Pettenkofer, Handbuch der Hygiene.

² Ueber die Schicksale der ins Blut injectierten Microorganismen, Zeitschrift für Hygiene, т. I, 1886, стр. 1.

³ Zeitschrift für Hygiene, XXVI, 1897, стр. 353.

тех же авторов неповрежденная печень также может пропускать бактерии, помогая таким образом организму освобождаться от них.

Наоборот, поджелудочная и слюнные железы не выполняют этой функции. Со своей стороны К л е ц к и й¹ пришел к тому же выводу; по его мнению, почки служат главным органом для выделения микробов в невосприимчивом организме.

Ввиду этих противоречий О п и ц² принялся за изучение того же вопроса в лаборатории Ф л ю г г е, в Бреславле. Он подверг критике технические приемы своих предшественников и выполнил целый ряд новых опытов. В результате их он категорически заявил, что «в действительности не существует нормального выделения почками микробов, находящихся в крови». По его мнению, «частое появление микробов в моче животных, которым незадолго перед тем привили в кровь живые бактерии, зависит от механических и химических повреждений стенок сосудов и эпителия почек».

Можно было бы ожидать, что вопрос окончательно решен в пользу первых результатов В ы с о к о в и ч а. Между тем многие еще высказываются за нормальное выделение микробов почками. Недавно П а в л о в с к и й³ напечатал длинную статью об этом. Он старается доказать, что некоторые микробы, даже введенные в подкожную клетчатку животных, через очень короткое время (четверть часа) переходят в мочеполовые органы и выделяются с мочой.

Надо было положить предел этим противоречиям, и М э т э н⁴ (Metin) предпринял ввиду этого самостоятельные исследования в Пастеровском институте. Он устранил в своих опытах все возражения, сделанные его предшественникам, и произвел их безупречно.

Он прививал несколько видов микробов в вены кролика и в подкожную клетчатку морских свинок.

Через известный промежуток времени он производил

¹ Archiv für experimentelle Pathologie, т. XXXIX, 1897, стр. 39.

² Zeitschrift für Hygiene, т. XXIX, 1898, стр. 528.

³ Ibid., т. XXXIII, 1900, S. 261.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, т. XIV, 1900, стр. 415.

лапаротомии этих животных, вытягивал наружу мочевой пузырь и брал немного мочи таким образом, чтобы в нее не проникло ни капли крови. Полученный результат был вполне убедителен. Когда опыт был произведен строго вышеописанным образом, никогда нельзя было найти микробов в моче невосприимчивого животного. Следовательно, они не выделяются его почками.

Опыты Мэтэна относительно прохождения микробов через печень невосприимчивых животных привели к тому же результату. Никогда он не находил микробов, привитых в кровь или под кожу, в желчи животных. Мэтэн заключает свою статью двумя следующими выводами: «Во-первых, почки и печень не пропускают микробов, привитых под кожу или в вены; во-вторых, когда в культурах развиваются колонии впрыснутых микробов, то это происходит от присутствия известного количества крови в посеянной жидкости — признак сосудистого или эпителиального поражения механического или химического происхождения». Мы присутствовали при опытах Мэтэна и можем подтвердить точность результатов.

Несомненно, следовательно, что согласно с результатами, полученными сначала Высоковичем, микробы выделяются из невосприимчивого организма не через почки и не через печень.

Некоторые исследователи утверждали, что выделение это происходит через потовые железы. Так, Бруннер¹ сделал несколько опытов с поросятами и кошками, которым он предварительно прививал большей частью патогенные микробы. Он вызывал у этих животных обильный пот помощью пилокарпина, затем сеял потовую жидкость и наблюдал, не развиваются ли в ней привитые в кровь микробы. В одном единственном опыте с сапрофитным микробом (*Sarcobacillus prodigiosus*) он получил положительный результат, из которого вывел, что невосприимчивый организм освобождается от микробов, находящихся в его крови, через потовые железы.

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1891, стр. 505.

Но этот опыт тем менее дает право вывести какое-нибудь заключение, что мордочка поросенка, с которой соби-рался пот, очень подвержена поранениям мелких сосудов, из которых могли попасть микробы, развившиеся в культурах Бруннера. Но, помимо этого, даже при сильнейшем развитии патогенных микробов в крови пот обыкновенно не заключает их. Крикливый¹ доказал это относительно кошек, которым он прививал сибирскую язву. Несмотря на переход бактеридий в кровообращение, их не было вовсе в поту.

Итак, проникнув в невосприимчивый организм, микробы не удаляются ни одним из органов, выделяющих многие растворимые яды.

Поэтому приходится искать другое объяснение для исчезновения микробов, столь часто и такими различными путями проникающих в невосприимчивый организм. Что микробы действительно совершенно исчезают в нем, вполне доказано. Этот факт так часто наблюдается, что бесполезно настаивать на нем.

Возможно предположить, что бактерии подвергаются в невосприимчивом организме той же участи, как инородные тела, проникающие или введенные в кровообращение.

Благодаря исследованиям Гофмана и Реклингаузена², а также Понфика³ давно известно, что зерна кармина и киновари, впрыснутые в кровь, осаждаются в различных органах. Их находят в селезенке, в лимфатических железах и в костном мозгу. Известное количество этих инородных тел фиксируется даже в печени и почках. Только вместо того, чтобы переходить в мочу и в желчь, они остаются в промежуточной ткани этих желез.

Названные мной наблюдатели хорошо видели, что окрашенные зерна не остаются долго ни в крови, ни в лимфе, но находятся внутри клеточных элементов. Эти зерна в течение целых недель остаются там без видимой перемены; этим они отличаются от микробов, исчезающих в невосприимчи-

¹ Врач, 1896, № 8—12.

² Zentralblatt für medizinische Wissenschaften, 1867, № 31.

³ Virchow's Archiv für pathologische Anatomie, т. XLVIII, стр. 1.

вом организме уже через несколько дней, часто даже через несколько часов.

Исчезновение это скорее можно сравнить с резорбированием твердых частиц, кончающимся более или менее полной атрофией их. Давно уже известно, что гной, кровоподтеки, слизистая оболочка беременной матки и т. д. рассасываются. Именно с этим процессом можно было искать аналогии в исчезновении микробов.

При впрыскивании различных бактерий невосприимчивым или мало чувствительным животным всегда наблюдается местная реакция в виде воспаления, сопровождаемого появлением большого количества белых кровяных шариков. Мало-помалу впрыснутые микробы исчезают из очага; экссудат становится стерильным и в конце концов сам вполне рассасывается. Многочисленные наблюдения, которые будут изложены в следующих главах, действительно доказывают аналогию между исчезанием микробов в невосприимчивом организме и резорбированием твердых тел или животных клеток.

Разбор процесса этого рассасывания значительно облегчит нам изучение иммунитета против микробов. Когда в какой-нибудь части организма происходит гнойное скопление, кровоизлияние или разрыв тканей, эти повреждения часто могут излечиться через более или менее долгий срок. В случаях, когда клеточные элементы сохраняют свою целостность, они резорбируются лимфатическими путями и переходят в кровообращение.

При изучении переливания крови, Г а й э м¹ наблюдал, что «впрыснутая в брюшную полость, она всасывается без изменений и переходит со своими анатомическими элементами в общее кровообращение».

Он убедился в том, что «лимфатические пути играют существенную роль в этом всасывании». Этот результат был подтвержден Л е с а ж е м из Алфора².

¹ Comptes-rendus de l'Académie des Sciences de Paris, т. XCIII, 1888, стр. 749.

² Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1900, стр. 553.

Он нашел, что у собаки «через час после обильного кровоизлияния, произведенного в брюшной полости, красные шарики начинают без изменений и в очень большом количестве свободно переходить в грудной проток». Я наблюдал подобное же всасывание красных шариков морской свинки, впрыснутых в брюшную полость других особей того же вида.

Белые кровяные шарики могут точно так же быть поглощенными лимфатическими сосудами, не будучи вовсе предварительно видоизмененными. В конце слабой воспалительной реакции, вызванной у холонокровных животных, а именно у головастика лягушки, наблюдается непосредственный переход лейкоцитов из экссудата в лимфатическую систему.

Но приведенные мной примеры совершенно исключительны. В громадном большинстве случаев клеточные элементы, подверженные всасыванию, схватываются амебоидными клетками, в которых и исчезают. Даже при рассасывании красных шариков, разлитых в брюшной полости того же животного вида, известное число шариков не переходит непосредственно в кровообращение, а сначала поглощается амебоидными элементами. Этот факт был также указан Л е с а ж е м.

При воспалительных экссудатах лейкоциты становятся подобным же образом добычей своих родичей. Поглощенные белые кровяные шарики некоторое время еще наблюдаются внутри других лейкоцитов, но вскоре они распадаются и затем вполне исчезают. Тот же способ рассасывания всегда наблюдают, когда вводят в какую бы то ни было часть организма уже не изолированные клетки, как лейкоциты или красные кровяные шарики, а частицы тканей и органов. Амебоидные клетки окружают их, проникают в них и в конце концов втягивают их внутрь себя.

Вышеуказанный способ резорбирования имеет вполне общий характер. Он относится к разным видам клеток и наблюдается как в совершенно нормальном организме, так и в различных патологических случаях. Уже более 50 лет известно, что клетки могут заключать в себе красные кровяные шарики («blutkörperchenhaltige Zellen» немецких авторов). Их встречают в селезенке, в лимфатических желе-

зах и во многих патологических продуктах. Долго не могли объяснить, каким образом красные шарики попадают в другие клетки. Вирхов¹ предполагал, что это происходит вследствие механического давления. Только позднее некоторым гистологам удалось определить настоящую природу клеток, заключающих красные шарики, и признать их за лейкоциты, поглотившие последние. Много споров возбудило также присутствие лейкоцитов внутри больших клеток экссудата. Предполагали, что последние — материнские клетки, заключающие новое поколение маленьких клеток. Описывали слияние большой клетки с заключенными в ней маленькими.

Биццоро² признал первую за амебодную клетку, поглотившую гнойные клетки. С тех пор описали большое число случаев нахождения различных клеточных элементов внутри больших клеток и уже без колебаний признавали это явление за поглощение лейкоцитами или аналогичными клетками.

Изменения поглощенных элементов внутри амебодных клеток можно сравнить с внутриклеточным пищеварением. Действительно, аналогия паразитизма между изменениями частиц, проглоченных амебами, и клетками, поглощенными при резорбировании.

Чтобы как следует установить эту аналогию, необходимо сначала изучить внутриклеточное пищеварение в строгом смысле слова, тем более что это явление служит основанием всей теории, развиваемой в этой книге.

В двух первых главах мы уже видели примеры внутриклеточного пищеварения у амев, инфузорий и т. д. и у миксомицетов в стадии плазмодия.

Во всех этих случаях пищеварение происходило в явно кислой среде и благодаря ферменту, который никогда не мог быть обнаружен вне тела простейших. У миксомицетов же он является как известный вид пепсина.

¹ Virchow's Archiv, т. IV, 1852, стр. 536.

² Handbuch der klinischen Microscopie, 1887, стр. 108; Gazzetta medica lombarda, 1871, 1872 — Wiener medizinische Jahrbücher, 1872, стр. 160.

Внутриклеточное пищеварение всего лучше известно нам в пищеварительных органах низших беспозвоночных. Оно наблюдается у губок, у всех бескишечных (медуз, полипов, сифонофор, ктенофор), у большинства турбеларий (планарий, рабдоцёл) и у некоторых мягкотелых (низших брюхоногих). Внутриклеточное переваривание в пищеварительных органах становится все более редким на высших ступенях у беспозвоночных; иногда оно обнаруживается только в личиночном состоянии (Phoronis) и окончательно уступает место перевариванию пищи пищеварительными соками, выделяемыми в желудочно-кишечный канал.

В своем обзоре сравнительной физиологии пищеварения Крукенберг¹ хотел установить два типа последнего: протоплазмическое, или клеточное, пищеварение, и выделительное. По его мнению, первое обязано одной жизнедеятельности, помимо какого бы то ни было производства растворимых ферментов. Только выделительное пищеварение, свойственное позвоночным и почти всем высшим беспозвоночным, производится ферментами диастаза или энзима.

Многие ученые стали на эту точку зрения и поддерживают мнение, будто внутриклеточное пищеварение представляет чисто жизненное явление, существенно разнящееся от химического пищеварения; последнее обязано своему действию сокам, которые выделяются в желудочно-кишечный канал и заключают растворимые ферменты. Теория эта совершенно ошибочна: последующие строки представят этому обильные доказательства.

Вследствие своих малых размеров простейшие не годятся для изучения глубоких явлений внутриклеточного пищеварения. Более высокоорганизованные животные, как планарии, пригоднее для этих исследований. Эти плоские черви очень обыкновенны в пресной и морской воде и легко вскармливаются в неволе.

Они — хищники и, между прочим, охотно сосут кровь человека и других животных. Надо их продержатъ без пищи в течение нескольких дней, а затем, дав им каплю

¹ Grundzüge einer vergleichenden Physiologie der Verdauung. 1882,

крови, можно наблюдать, как их кишечник наполняется ею (фиг. 6). Для этих наблюдений очень удобен *Dendrocoelum lactum*.

Благодаря прозрачности этого червя можно легко наблюдать его кишечник во всей длине и с многочисленными разветвлениями после того, как червь накачал в него кровь.

В течение некоторого времени орган этот окрашен в яркокрасный цвет, но постепенно он становится коричневатым или слабофиолетовым. Эти изменения вполне напоминают то, что происходит при подкожном кровоизлиянии у человека вследствие ушиба. Микроскопическое исследование планарий, кормленных кровью, показывает, что цвет их кишечника зависит от различных стадий переваривания красных кровяных шариков. Тотчас после проглатывания крови планарией красные шарики поглощаются эпителиальными клетками кишок. Эти клетки прикреплены к кишечной стенке утонченной шейкой и представляются в виде больших амебoidных клеток, свободный конец которых погружен в кишечную полость и выпускает протоплазматические отростки, схватывающие красные шарики и переносящие их в содержимое клетки. Явление это происходит очень быстро, так что очень скоро все шарики находятся уже внутри эпителиальных клеток.

Кишечная полость вполне выполняется вследствие увеличения их объема.

Попав внутрь клеток кишечного канала, красные шарики представляют легко наблюдаемые под микроскопом изменения.

Предпочтительно кормить планарий кровью низших позвоночных, красные шарики которых снабжены ядром. В своих наблюдениях я главным образом употреблял гусиную кровь.

Красные шарики этой птицы, поглощенные эпителиальными клетками кишечника планарии, чаще всего являются в них в виде плотных комков (фиг. 7); только немногие остаются изолированными. Вскоре большинство кровяных шариков теряет свой нормальный вид и очертание; они округляются, сливаются между собой, но ядро и гемоглобин позво-

ляют без всякого затруднения узнавать их. Через некоторое время красный сок кровяных шариков начинает диффундировать в пищеварительные вакуоли, образующиеся вокруг них. Красные кровяные шарики опоражниваются, сохраняя ядро и оболочку, которая все более и более съеживается. Ядро также претерпевает почти полное переваривание и от него остается одна оболочка (фиг. 8). Даже через несколько дней после начала переваривания крови еще находят вполне узнаваемые остатки красных шариков. Только красный цвет заменился более или менее коричневым. В конце пищеварения, по мере полного исчезания красных шариков, протоплазма кишечных клеток наполняется круглыми вакуолями, заключающими коричневые неправильные конкременты, это — экскреты, выделяемые в кишечную полость.

Столь медленное переваривание такого легко усвояемого вещества, как кровь, производится исключительно внутри эпителиальных клеток кишок. Повторное микроскопическое исследование несомненным образом доказывает полное отсутствие внеклеточного переваривания красных шариков в содержимом кишок. Когда дают планариям гусиную кровь, смешанную с синим лакмусовым порошком, через несколько часов находят зерна этого порошка внутри эпителиальных клеток кишок. Но только незначительная часть синего лакмуса изменяет свой цвет на светлофиолетовый. Большинство зерен сохраняет голубую окраску. Можно было бы, следовательно, думать, что внутриклеточное пищеварение планарий происходит в нейтральной или почти нейтральной среде.

Между тем если обработать препараты кишечных клеток, переполненных гусиной кровью, раствором 1% нейтрально-красной краски, то сейчас же видно, что красные шарики и заключающие их вакуоли принимают яркокрасный цвет, подобный пикрокармину (фиг. 9). Эта окраска, по нашим наблюдениям над нейтрально-красным веществом, указывает на кислую реакцию. Она, однако, слабее, чем у парамеций и других простейших.

Настой планарий в физиологической воде, к которому прибавляют немного гусиных красных шариков, явно растворяет их. Они округляются и теряют свой гемоглобин,

который переходит в окружающую жидкость. К концу опыта остается только ядро и оболочка красных шариков.

Изучение планарий показывает нам, следовательно, что пищеварение их исключительно внутриклеточное и происходит в слабо кислой среде при помощи растворимого фермента.

Это уже доказывает, что типичное внутриклеточное пищеварение есть химический процесс, зависящий от энзима. Здесь не может быть речи о чисто протоплазматическом действии. Однако разветвленный кишечный канал так тесно связан с паренхимой, что его нельзя достаточно изолировать для изучения его пищеварительного действия *in vitro* без примеси других тканей.

Для этого надо обратиться к более крупным животным, у которых легче изолировать пищеварительные органы.

Внутриклеточное пищеварение свойственно вообще всем бескишечным. Благодаря их большой прозрачности многих из них легко наблюдать живыми. При этом видно, что амебодные отростки энтодермических клеток схватывают пищу и втягивают ее внутрь себя для переваривания. Но систематическое изучение пищеварительных явлений требует, помимо наблюдений над живым организмом, еще и опытов вне его.

Наиболее удобным материалом для этого служат актинии. Так как они очень распространены во всех морях и легко и подолгу живут в аквариумах, то над ними делали много различных наблюдений, между прочим, и над их пищеварением.

Актинии жадно поедают куски говядины, креветок, моллюсков и других морских животных, так что их легко кормить в неволе.

Очень остроумные английские исследователи Куч и Льюис¹ давно уже наблюдали, что пища, завернутая в лоскутья в виде мешка или футляра и проглоченная актинией, выбрасывалась окружающей слизью, но без следа какого бы то ни было пищеварения. Так как не удалось обнаружить пищеварительного сока в общей гастральной

¹ G. Lewis, Sea-side studies, Edinburgh and London, 1858.

полости актиний, то Льюис вывел, что пищеварение этих животных производится чисто механически. Сильно развитые мускулы актинии выжимают, по его мнению, жидкую часть пищи, которая всасывается стенками общей полости тела. Только гораздо позднее удалось окончательно и точно разрешить задачу пищеварения актиний. Мы¹ показали уже более 20 лет тому назад, что оно внутриклеточное. Чтобы составить себе мнение об этом явлении, следует в нескольких словах припомнить основные черты организации актиний. Последние имеют цилиндрическую форму; величина их бывает с кулак; они прикреплены основанием к камням, раковинам и другим подводным предметам; свободная поверхность их снабжена одним или несколькими рядами щупальцев. В центре их находится удлиненное ротовое отверстие, ведущее в обширную полость, часто обозначаемую желудком. В сущности же — это род пищевода, через который пища проходит в большую кишечную полость, разделенную перегородками на множество камер, выстланных энтодермическим эпителием. Перегородки эти служат основанием большому количеству очень длинных и извилистых нитей, названных мезентериальными благодаря их чисто внешнему сходству с мезентерием высших животных (фиг. 10).

Будучи голодной, актиния удлиняет свои щупальцы, чтобы поймать морское животное и препроводить его в свое ротовое отверстие. С помощью губ и пищевода актиния определяет пригодность добычи. Если она не годна, то выбрасывается, причем оказывается окруженной слизью; если же добыча годится, то актиния препровождает ее в свою большую гастральную полость и окружает ее множеством мезентериальных нитей. Последние пронизывают ее во всех направлениях, и так как эпителиальные клетки этих нитей способны выпускать амебоидные отростки, то они схватывают пищевые частицы и препровождают их тотчас внутрь своей протоплазмы. Процесс этот производится с такой тщательностью, что актиния может совершенно опорожнить креветку и отбросить одну ее скорлупу.

¹ Zoologischer Anzeiger, 1880, стр. 260; 1882, стр. 310.

Эпителий мезентериальных нитей служит, следовательно, органом пищеварения актиний. Питательные части добычи переходят внутрь эпителиальных амебодных клеток и подвергаются в них строго внутриклеточному пищеварению. Если к мускулам креветки или к другой пище прибавить немного порошка кармина или синего лакмуса, то мезентериальные нити поглощают и их, причем окрашиваются.

Поглотивши кармин, они принимают яркорозовую окраску (фиг. 11), а синий лакмус придает им розово-фиолетовый цвет.

Эта перемена окраски внутри клеток нитей указывает на явно кислую реакцию их содержимого¹. Когда к переваривающим мезентериальным нитям прибавить 1% раствор нейтральной красной краски, то они принимают разнообразные красные оттенки (фиг. 12).

Внутриклеточное пищеварение актиний было подтверждено несколькими наблюдателями, между которыми я называю Шапо² и Белоусова³. Но часто утверждали, что рядом с внутриклеточным пищеварением в мезентериальных нитях актинии выделяют еще пищеварительные соки в свою желудочно-кишечную полость, где пища переваривается при помощи растворимого фермента. Крукенберг и Леон Фредерик обнаружили у актинии фермент, приближающийся к трипсину. Ввиду противоречивых показаний нельзя было, однако, решить, действует ли этот фермент при энзиматическом пищеварении в жидкости желудочно-кишечной полости или же внутри клеток.

С целью выяснить этот общеинтересный вопрос Мэниль⁴ сделал в моей лаборатории целый ряд новых опытов над пищеварением актиний. Он изучал этих животных не только в неволе, в аквариуме, но также и на свободе, в море.

¹ Metchnikoff, Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 348.

² Bulletin de l'Académie Belge, т. XXV, 1893, стр. 262 и Archives de zoologie expérimentelle, 1893, стр. 147.

³ Физиологические исследования актиний, Харьков, 1895.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, стр. 352.

Так как внутриклеточное пищеварение интересует нас особенно по сравнению с резорбированием твердых тел в тканях и полостях животных, то Мэниль занялся перевариванием актинией красных кровяных шариков. Он делал опыты с кровью различных видов позвоночных, но особенно с кровяными шариками, снабженными ядром. Эти шарики очень нежны и до известной степени даже мацерируются в морской воде. Но, несмотря на это, они не перевариваются в желудочно-кишечной полости актинии. Наоборот, они совершенно растворяются и перевариваются внутри энтодермических клеток мезентериальных нитей. Мэниль показал, что фибрин также переваривается только в этих клетках.

Факты, приведенные Шапо в пользу внеклеточного пищеварения в желудочно-кишечной полости, несколько не подтверждают его гипотезу.

По Мэнилю, они сводятся к тому, что диастазы самой крови фиксируются фибрином во время образования кровяного сгустка после кровопускания и переваривают кровь.

В течение довольно долгого времени красные шарики еще находятся внутри клеток мезентериальных нитей. При поглощении они имеют вид нормальных овальных шариков, снабженных ядром. Так как процесс поглощения длится несколько часов, то, очевидно, жидкость желудочно-кишечной полости не была в состоянии подействовать на них. В протоплазме же энтодермических клеток они округляются, стенки их становятся проницаемыми и гемоглобин диффундирует. Он переходит сначала в пищеварительные вакуоли и затем отчасти выбрасывается в общую полость тела. Гемоглобин превращается в зеленое вещество, напоминающее желчный пигмент. Оболочка и ядро кровяных шариков также перевариваются и окончательно исчезают.

Энтодермические пищеварительные клетки поглощают не только кровь и фибрин, но также и частицы мускульных волокон, зерен кармина и лакмуса. Последние указывают на явно кислую реакцию, как это было выше сказано.

Итак, мезентериальные нити, или, скорее, их энтодермическая часть, являются настоящим органом внутриклеточ-

ного пищеварения актиний. Некоторые другие части энтодермы выполняют также эту роль, но в незначительной степени сравнительно с мезентериальными нитями. Последние способны поглощать и переваривать не только твердые тела, но также и жидкости. Мэниль убедился в этом, впрыскивая актиниям растворы красок: эозин, аммиачный кармин и т. д.

Хотя именно пищеварительные клетки мезентериальных нитей главным образом поглощают эти растворы, тем не менее то же могут делать и другие клетки, между прочим, энтодермические.

Так как пищеварение происходит внутри энтодермических клеток мезентериальных нитей и так как последние легко изолировать, то Мэниль очень точно и тщательно мог изучить явления пищеварения вне организма. Для этого он приготавливал настой мезентериальных нитей в морской воде и изучал их действие на разные питательные вещества. Он подтвердил открытие Фредерика относительно растворимого фермента и показал, что последний переваривает белковые вещества (фибрин, свернувшийся белок) в нейтральной, слегка щелочной и слабо кислой средах. В этом отношении актинодиастаз (так назвал Мэниль растворимый фермент актиний) всего больше приближается к папаину. Отличается он от последнего своей большей чувствительностью к избытку кислоты и своим более сильным действием на свернутый белок.

Актинодиастаз хорошо переваривает между 15° и 20° . Но наиболее благоприятная для его деятельности температура колеблется между 36° и 45° . Более высокие температуры ослабляют пищеварительную силу, а нагревание до $55-60^{\circ}$ совсем уничтожает ее.

Согласно со своими предшественниками, Мэниль обнаружил между продуктами пищеварения белковых веществ актинодиастазом значительное количество пептонов и продуктов разложения белковой молекулы, каковы тирозин и протейнохромоген (Bromkörper). Актинодиастаз, следовательно, представляет также некоторую аналогию с амёбодиастазом Мутона.

Красные кровяные шарики, снабженные ядром у низших позвоночных, очень удобны для наблюдения внутриклеточного переваривания их в мезентериальных нитях. Мэниль также наблюдал их переваривание актинодиастазом вне организма. При этих условиях явления пищеварения очень напоминают внутриклеточное. Овальные красные кровяные шарики курицы и гуся становятся круглыми, затем гемоглобин просасывается в окружающую жидкость. Ядро и оболочка, однако, не исчезают и узнаваемы под микроскопом. В этом отношении мы видим значительную разницу с более деятельным внутриклеточным пищеварением. Очевидно, что в водном экстракте может быть обнаружена только известная часть актинодиастаза, заключенного в энтодерме мезентериальных нитей.

Мэниль давал одним и тем же актиниям повторные дозы крови для того, чтобы узнать, приобретут ли при этом их клетки свойство усиленно выделять актинодиаказы. Но, несмотря на многочисленные попытки, он не мог установить этого; красные шарики одинаково быстро растворялись экстрактом мезентериальных нитей как актиний, повторно питавшихся кровью, так и тех, которые раньше вовсе не пробовали ее.

После всего вышеизложенного не может быть сомнения в том, что внутриклеточное пищеварение не есть «протоплазматический» процесс, существенно отличающийся от того, который наблюдается относительно пищеварительных соков, выделяемых в кишечном канале. В обоих случаях мы имеем дело с деятельностью диастазов, обусловленной присутствием растворимых ферментов, выработанных живыми клетками. Вся разница в том, что при внутриклеточном пищеварении диастазы переваривают внутри клетки, преимущественно в вакуолях, в то время как при внеклеточном пищеварении явление это происходит в полостях желудочно-кишечного канала.

Несомненно, что в животном царстве внутриклеточное пищеварение представляется первичным явлением. Это вытекает из факта, что оно очень распространено у самых низших животных, как простейшие, губки, бескишечные и турбеларии.

Внутриклеточное пищеварение только шаг за шагом уступало место выделительному. Высшие беспозвоночные представляют нам разительный пример этого. Так, между брюхоногими есть такие, которые соединяют в себе оба пищеварительных способа. У *Phyllirhoë*, этого красивого прозрачного моллюска без раковины, плавающего на поверхности моря, пища сначала попадает в полость кишечного канала. Она предварительно переваривается выделенными соками; вследствие этого пища превращается в мелкие твердые тельца. Они тотчас схватываются амебoidным эпителием двух кишечных придатков, расположенных по обе стороны тела. Пищеварение заканчивается внутри этих клеток: пища растворяется в них и готовится для резорбирования.

Если к пище прибавить зерна кармина, то их затем находят вместе с действительно питательными частицами внутри эпителиальных клеток кишечных придатков.

Этот пример служит настоящим звеном между первичным внутриклеточным пищеварением и усовершенствованным, производным — внеклеточным. В той же группе брюхоногих можно проследить несколько ступеней этой эволюции. У высших представителей их, как слизняки и улитки, мы видим уже только одно пищеварение соками, выделяющимися в кишечно-желудочное содержимое. У этих моллюсков наблюдается уже объемистый железистый орган — печень, происшедший, по всей вероятности, из кишечных придатков *Phyllirhoë*.

С этой точки зрения печень есть действительно второй орган пищеварения, как выразился Клод Бернар. Я думаю, что подробное изучение печени моллюсков в этом направлении должно дать общеинтересные результаты.

У позвоночных внутриклеточное пищеварение совершенно, так сказать, исчезает в желудочно-кишечном канале. Оно окончательно сменяется перевариванием пищи посредством ферментов выделяемых соков. Само собой, что мы не можем здесь дать читателю сколько-нибудь полную картину этого внеклеточного пищеварения высших животных. Тем не менее следует указать на некоторые пункты этого от-

правления, установленные в последние годы относительно добывания пищеварительных соков и их деятельности.

Подобно тому как внутриклеточное пищеварение всего удобнее наблюдать на актинии, так для исследования внеклеточного всего пригоднее собака. У этого всеядного хищника пища переваривается сильнодействующими соками, которые заключают целый ряд растворимых ферментов. Желудок их выделяет два фермента: сычужовый и пепсин.

Поджелудочная железа вырабатывает три диастаза, действующих на три главные категории пищевых веществ. Это трипсин, амилаз и сапоназ. Тонкие кишки выделяют особый фермент, названный Павловым¹ энтерокиназом.

Всем известна протеолитическая деятельность пепсина и трипсина, их сходства и различия. Мне также нет надобности останавливаться на свойствах амилаза или на ферменте жиров — сапоназе. Но энтерокиназ представляет специальный интерес для изучения иммунитета.

Павлов поручил своему ученику Шеповальникову изучить пищеварительную роль кишечного сока, до тех пор очень мало известную. Знали, что сок этот заключает незначительные дозы сахарофицирующих и инвертирующих ферментов, но ему все же не придавали большого общего значения. Шеповальников² показал, что мнение это вполне ошибочно. Кишечный сок выполняет очень существенную функцию: он возбуждает деятельность трех ферментов поджелудочной железы.

Сок двенадцатиперстной кишки особенно усиливает действие трипсина. Смешивая его с последним, который и сам по себе деятельно переваривает фибрин и белки, наблюдается еще гораздо более быстрое переваривание, чем в одном этом панкреатическом соке. Действие становится от 3 до 13 раз более сильным. Но с особенной очевидностью обнаруживается роль кишечного сока, когда его смешивают с мало или вовсе недейтельным поджелудочным соком,

¹ Речь, произнесенная в Обществе русских врачей в С.-Петербурге, Клиническая газета Боткина, 1900.

² Физиология кишечного сока, С.-Петербург, 1899.

какой бывает у недавно оперированных собак. Так, поджелудочный сок, который вовсе не действовал на белок, быстро переваривает его, когда к нему прибавляют известное количество сока двенадцатиперстной кишки. Даже когда Шеповальников смешивал 500 см³ недействительного поджелудочного сока пополам с водой или с щелочным раствором и прибавлял всего каплю кишечного сока, смесь эта все еще обнаруживала явное пищеварительное действие на свернутый белок.

Если вместо панкреатического сока взять водный или глицериновый экстракт поджелудочной железы, который сам по себе имеет только незначительное пищеварительное действие на белок, и прибавить к нему кишечный сок, — пищеварение немедленно совершается. Если допустить с некоторыми физиологами, что бездействие поджелудочной железы зависит от замены трипсина зимогеном, то можно было бы прийти к выводу Шеповальникова, что «кишечный сок обладает свойством превращать зимоген в трипсин, и что превращение это делается гораздо значительнее, чем с кислотами или с кислородом воздуха» (стр. 137).

Кишечный сок, взятый безразлично в какой части тонких кишок, имеет несомненно благоприятное действие на переваривание крахмала поджелудочным соком. Но действие это гораздо слабее, чем на трипсин, и еще слабее влияет на омыление жиров. В последнем главную роль играет желчь. Она также усиливает деятельность поджелудочного сока, но в другом направлении, чем кишечный сок, действуя преимущественно на переваривание жирных веществ.

Действие желчи на поджелудочное пищеварение несколько не уничтожается от нагревания до кипячения. Наоборот, кишечный сок при этом совершенно теряет свое возбуждающее действие. Павлов выводит из этого, что в кишечном соке надо допустить присутствие растворимого фермента, разрушающегося от нагревания. Он предлагает назвать его энтерокиназом. Последний сам по себе не переваривает ни одного из пищевых веществ, но действует как фермент для ферментов поджелудочной железы.

Делезен повторил в Пастеровском институте опыты Шеповальникова. Он подтвердил точность его результатов и прибавил к ним новые данные, очень существенные не только для физиологии пищеварения, но также и для изучения невосприимчивости. В опытах Делезена энтерокиназ оказался настоящим ферментом. Он осаждается теми же веществами (коллодием, фосфорнокислой известью, алкоголем), которые служат при добывании большинства известных пищеварительных ферментов; он чувствителен к высоким температурам. Уже при 65° он становится значительно менее деятельным. Энтерокиназ имеет еще одно общее свойство с растворимыми ферментами, представляющее для нас особый интерес: это — та легкость, с которой он фиксируется на фибрине. При помощи фибриновых хлопьев можно в короткое время освободить жидкость от всего энтерокиназа, который заключен в ней. Эта фиксирующая способность очень существенна для роли, которую играет энтерокиназ при пищеварении. Фибрин, на котором он фиксировался, очень жадно поглощает трипсин. Когда в растаор трипсина вводят, с одной стороны, хлопья фибрина, пропитанные энтерокиназом, а с другой — такие, которые не были в соприкосновении с этим ферментом, то первые хлопья очень быстро перевариваются, вторые же остаются непереааренными.

Фибрин, фиксировавший энтерокиназ, способен освободить жидкость от трипсина; наоборот, фибрин, который не был подвержен действию кишечного сока, оставляет трипсин почти нетронутым.

В высшей степени важно познакомиться с происхождением энтерокиназа кишечного сока. Вытекая из фистулы, последний содержит слизь и много остатков разных клеток. Но какие же элементы производят этот столь замечательный фермент? Делезен получил очень точный ответ относительно этого. Энтерокиназ не находится в слизи и не выделяется кишечными железами, но происходит из лимфоидных органов.

Если тщательно вымыть водой тонкие кишки собаки, взятые натошак, то удастся освободить их от предсуществующего энтерокиназа. Тогда удаляют пейеровы бляшки и

обрабатывают их, так же как и другие части тонких кишок, хлороформной водой. Последняя растворяет энтерокиназ так же, как и другие растворимые ферменты. Оказывается, что именно пейеровы бляшки доставляют энтерокиназ, между тем как остальные части кишок, либеркюновские железы включительно не дают его.

Как известно, пейеровы бляшки — лимфоидные органы, содержащие большое количество одноядерных амeboидных клеток. Элементы эти могут даже поглощать и переваривать посторонние тела. Поэтому неудивительно, что Делезену удалось найти энтерокиназ в мезентериальных железах нескольких млекопитающих (собаки, свиньи, кролика). Железы эти, обработанные по вышеописанному способу, дают вещество, способствующее действию трипсина точно так, как кишечный сок.

Получив этот результат, Делезен¹ поставил вопрос: не заключают ли также энтерокиназа одноядерные белые шарики, так тесно связанные с одноядерными клетками лимфоидных органов? С целью ответить на это он брал экссудаты, богатые одноядерными лейкоцитами; он нашел и в них тот же растворимый фермент. Более того: лейкоцитарный слой крови оказался также способным очень энергично усиливать деятельность трипсина.

Результаты прежних опытов Шиффа и Герцена относительно благоприятной роли экстракта селезенки на панкреатическое пищеварение, очевидно, должны быть поставлены рядом с вышеописанным.

Действительно, одноядерные клетки селезенки, так же как и пейеровых бляшек и мезентериальных желез, содержат вещество, действующее как энтерокиназ. Делезен вполне доказал это.

Во внутриклеточном пищеварении всего труднее было обнаружить химическую сторону. Чисто физиологическая же деятельность, как чувствительность пищеварительных клеток, амeboидные движения их протоплазматических отростков, наоборот, так очевидны, что это подало даже повод рас-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1902, т. XVI.

смаатривать внутриклеточное пищеварение как «протоплазматическое» или чисто «жизненное» явление.

Обратный пример представляет нам внеклеточное пищеварение помощью выделяемых соков. Здесь кидается в глаза химическая сторона, в то время как физиологическая более или менее глубоко скрыта. Тем не менее, благодаря позднейшим успехам и особенно работам школы Павлова в С.-Петербурге, вопрос этот значительно разъяснился.

Выделение пищеварительных жидкостей следует определенным законам, в которых преобладает рефлекторное действие нервной системы. По выражению Павлова, изучение слюноотделения открыло целую психологию этого органа. Можно наполнить пасть собаки гладкими камешками, снегом или очень холодной водой, не вызвав выделения слюны. Но покажите ей на расстоянии песок — и ее слюнные железы тотчас начнут выделять жидкую слюну. Подразнивайте ее видом говядины — и тотчас появится густая слюна; покажите ей сухой хлеб — слюна будет выделяться в изобилии, даже если собака не особенно голодна.

То же явление наблюдается относительно желудка. Механическое возбуждение, например, камнями, не вызывает никакого выделения; но мысль о еде или вид ее достаточны, чтобы вызвать большое количество желудочного сока. Качество и количество его зависят от качества и количества пищи. Хлеб вызывает у собаки выделение сока с наиболее сильным пищеварительным действием. Сок, вызванный поглощением молока, включает вчетверо меньше пепсина.

Несмотря на эту разницу в выделениях желудочного сока соответственно пище, Павлову и его ученикам никогда не удалось обнаружить продолжительного и хронического приспособления желудочной деятельности. Они были поражены однообразием пищеварительной деятельности большего числа их собак. Самойлов¹ наблюдал трех собак, подверженных различным питательным режимам.

¹ Архив биологических наук, 1893, т. II, стр. 698.

Несмотря на очень значительную продолжительность этих режимов, желудочный сок всех трех собак представлял одни и те же свойства и не обнаруживал никаких сколько-нибудь существенных различий. Этот результат согласен с вышеизложенным относительно актиний, которых Мэнли кормил кровью. Так, несмотря на повторное поглощение ими крови одного и того же вида, экстракт их мезентериальных нитей ничем не отличался от контрольного.

Выделение поджелудочной железы представляет высший тип во многих отношениях; здесь идет речь о главной пищеварительной функции, без которой организм не мог бы существовать. Успехи хирургии позволили устранить желудок сначала у собаки, а затем у человека. В настоящее время уже нескольким человекам¹ был вырезан желудок, что не мешает им жить.

Можно также устранить часть тонких кишок, но для сохранения жизни приходится оставить большую часть их. Очевидно, следовательно, что пищеварение поджелудочной железы великолепно организовано как у животных, так и у человека. Один из главных регуляторов этого пищеварения заключается в большой чувствительности слизистой оболочки кишок. Точно так, как ротовая полость обладает вкусовым чувством, служащим отличным руководителем при выборе пищи, так и слизистая оболочка тонких кишок одарена особой чувствительностью, которую свободно можно сравнить с химиотаксией у одноклеточных и у клеток более высокоорганизованных животных.

Уже Гирш и Мэринг удостоверились в том, что переход желудочного содержимого через пилор зависит от рефлекторного механизма, сосредоточенного в верхней части тонких кишок.

Но вопрос этот особенно выяснили исследования школы Павлова. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки обладает сильно развитой химиотаксией для кислых веществ. Проникновение в нее кислого желудочного содержимого возбуждает эту химиотаксию и вызывает выделение щелоч-

¹ Bulletin de l'Académie de médecine de Paris, 1901, стр. 17.

ного сока, нейтрализующего кислотность. Эта борьба кислот со щелочами очень напоминает аналогичные явления у растений, защищающихся против щелочных выделений паразитов производством кислот (глава II).

Как и у этих низших организмов, борьба химическими выделениями регулируется деятельностью живых частей. Когда кислотность пищевых веществ, проходящих через пилор, слишком сильна, они задерживаются рефлексом, исходящим от слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Тогда происходит нейтрализация кислоты благодаря выделению щелочи, и это вызывает новое разжатие пилора. Этот механизм регулирует переход по порциям содержимого желудка в кишки.

Благодаря своей чувствительности кишечная слизистая оболочка реагирует не только на кислотность, но и на другие химические свойства пищевых веществ, проникающих в двенадцатиперстную кишку.

Эта химиотаксия служит исходной точкой для рефлекса, вызывающего выделения трех ферментов поджелудочной железы. Хлеб, проходя через пилор, вызывает выделение сока, очень богатого амилазом и очень бедного сапоназом. Наоборот, молоко, проникая в двенадцатиперстную кишку, вызывает сок гораздо богаче сапоназом и беднее амилазом и трипсином. Говядина вызывает выделение поджелудочного сока, менее богатого амилазом, чем сок, реагирующий на хлеб, но содержащий больше сапоназа.

Для жира выделяется сок, еще более богатый сапоназом, чем тот, который вызывается хлебом и молоком.

Эти факты, тщательно установленные преимущественно Вальтером¹, показывают, что панкреатическая деятельность хорошо регулирована в смысле применения к свойствам пищевых веществ. Применение это может даже упрочиться. В то время как желудок, как было сказано выше, неспособен под влиянием определенного режима прочно видоизменить состав выделяемого им сока, поджелудочная железа может достичь этого усовершенствования.

¹ Archives des sciences biologiques, St.-Petersbourg, т. VII, 1892, стр. 1.

Если кормить собаку в течение нескольких недель хлебом и молоком и затем перевести ее на мясной режим, то ее поджелудочный сок постепенно обогащается трипсином. Одновременно с этим усилением протеолитического фермента поджелудочный сок все более и более беднеет амилазом. В а с и л ь е в ¹ выполнил большое число опытов в этом направлении и нашел чрезвычайно замечательную и постоянную приспособляемость панкреатического сока к требованиям питания.

Собака, привыкшая питаться хлебом и молоком, приспособляется к этой пище; ее поджелудочный сок заключает все менее и менее трипсина, но зато обогащается амилазом. П а в л о в часто замечал у собак большие колебания в составе их поджелудочного сока. Он ставит это в зависимость с пищей, которую они употребляли раньше.

Нужды питания регулируют не одно качество пищеварительных соков, но его количество. Так, П а в л о в наблюдал, что собаки выделяют очень обильную и жидкую слюну, когда он давал им кислые или горькие вещества, вообще такие, которые они не любят. Наоборот, пища или даже один вид ее вызывал выделение густой очень слизистой слюны. В первом случае роль слюны заключалась по возможности в разбавлении вредных веществ, а во втором — в облегчении проглатывания пищи.

Вообще организм склонен вырабатывать большее количество пищеварительных ферментов, чем их надо для пищеварения. Этим, вероятно, объясняется, что они часто встречаются вне пищеварительного канала. Из всех ферментов с особенной тщательностью были обнаружены пепсин и амилаз в моче человека и некоторых млекопитающих, а именно собаки. Мы имеем менее данных относительно сычужного фермента и трипсина. Но так как некоторые ферменты, как амилаз и трипсин, могут иметь различное происхождение в организме, то выделение их через мочу имеет меньше значения для излагаемого мной положения, чем выделение в нее пепсина.

¹ Archives des sciences biologiques, St.-Petersbourg, т. II, 1893, стр. 219.

Брюкк е обнаружил пепсин в моче ровно 40 лет тому назад. Его находят всего чаще в утренней моче; наоборот, он отсутствует в послеобеденной. Лео и Сенатор¹ нашли одни следы пепсина у итальянца Четти во время его голодания. Но на другой же день после того, как он стал снова есть, они нашли уже значительное количество этого фермента в его моче.

Из всех вышеизложенных данных вытекает, что пепсин, находящийся в крови и переходящий оттуда в мочу, может происходить только из желудка. Так как он не представляет никакой пользы для организма, то приходится допустить, что часть этого фермента, выделяемого желудком и не употребленного для пищеварения, отбрасывается как излишек.

Изучение пищеварительной способности животных разъясняет нам большое число фактов, в высшей степени важных для понимания иммунитета. Внутриклеточное пищеварение, столь распространенное у низших животных, тесно связано с явлениями, происходящими при разрушении микробов внутри организма.

Внеклеточное пищеварение знакомит нас с многочисленными фактами прогрессивной приспособляемости, подобной той, которая наблюдается при искусственном иммунитете.

Рассматривая внутриклеточное и выделительное пищеварение в их общих чертах, мы видим, что химические процессы обоих подчинены влиянию живых частей организма. У низших животных химическая сторона пищеварения управляется протоплазмой амeboидных клеток. У высших — эта роль принадлежит очень сложному аппарату, в котором преобладающее значение имеет нервная система.

¹ Virchow's Archiv. Дополнение к т. CXXXI, 1893, стр. 142. Вопрос о мочевых ферментах изложен у Neubauer и Vogel. Analyse des Harns: 10-е издание, 1898, стр. 599.

ГЛАВА IV

ОБРАТНОЕ ВПИТЫВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ

Пищеварение в тканях. — Резорбирование клеток у беспозвоночных. — Резорбирование красных шариков фагоцитами позвоночных. — Фагоциты. — Различные виды этих клеток. — Макрофаги и микрофаги. — Роль первых в резорбировании организованных элементов. — Пищеварительная способность макрофагных органов. — Растворение красных шариков кровяными серумами. — Два вещества, действующие при гемолизе. — Макроцитаз и фиксатор. — Аналогия последнего с энтерокиназом. — Выделение макроцитазы во время фаголиза. — Устранение фаголиза. — Резорбирование сперматозондов. — Присутствие фиксаторов в плазме. — Происхождение фиксаторов.

Обыкновенно думают, что пищевые вещества неизбежно должны сначала подвергнуться влиянию желудочно-кишечных соков для того, чтобы мочь служить для питания организма. Это очень странное мнение, опирающееся на хорошо известный опыт Ш и ф ф а. Последний одним животным впрыскивал в вены раствор тростникового сахара и яичного белка, а другим — те же вещества, но предварительно искусственно переваренные.

В первом случае они переходили в мочу; во втором же это наблюдалось только при впрыскивании очень больших количеств этих веществ.

На Парижском международном медицинском конгрессе 1900 г. подробно обсуждался вопрос о внеклеточном пищеварении¹. Было признано, что жиры, впрыснутые в подкож-

¹Comptes rendus du XIII Congrès de Médecine, Paris, 1901. Leube. Ueber extrabuccale Ernährung. Deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts, I, S. 64.

ную клетчатку, поглощаются организмом, по крайней мере отчасти. Наоборот, этим путем никогда не резорбируются углеводы и белки. Может быть, это и верно с точки зрения клинической медицины; но тем не менее в принципе придется допустить, что столь разнообразные вещества, вводимые в организм помимо желудочно-кишечного пути, должны, однако, претерпевать глубокие изменения.

Если лабораторным животным впрыснуть под кожу или в брюшную полость молоко, кровяную сыворотку или яичный белок, т. е. жидкости, весьма богатые белковыми веществами, то они исчезнут через известный срок. В то же время в организме произойдут перемены, указывающие на глубокое изменение введенных в него веществ.

Бордэ¹ заметил, что после впрыскивания коровьего молока в брюшную полость морских свинок серум последних приобретает новое свойство: в соединении с коровьим молоком он дает творожистый осадок, чего никогда не производит серум нормальных свинок.

Ф. Чистович² получил богатый белковый осадок, смешивая угриный серум с кровяной сывороткой животных, предварительно привитых угриным же серумом.

Майерс³ и Уленгут⁴ нашли, что прививка яичного белка кролику производит те же изменения в их кровяном серуме. Особенный интерес представляют для нас исследования последнего из этих наблюдателей. Он установил, во-первых, что после впрыскивания яичного белка в брюшную полость кролика в кровяной сыворотке последнего появляется вещество, осаждающее белок *in vitro*. Кроме того, он вызвал эту же способность в крови кроликов, которых заставлял поедать большое количество куриного белка. После 24 дней такого режима кроличий серум осаждал яичный белок *in vitro*. Этот пример доказывает, что между следствиями кишечного пищеварения и всасывания тканями существует

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 406.

² Annales de l'Institut Pasteur, т. XIII, стр. 225.

³ Deutsche medicinische Wochenschrift, 1900, т. XXVIII, стр. 237.

⁴ Zentralblatt für Bakteriologie, 1900, стр. 734.

большая аналогия. У л е н г у т отмечает факт, что впрыскивание куриного белка в брюшную полость кроликов очень благоприятно действовало на них.

Мы уже знакомы с известным числом подобных примеров. Все они указывают на то, что пищевые вещества, введенные в брюшную полость или под кожу, остаются там более или менее продолжительное время и подвергаются изменениям под влиянием организма.

Многочисленные опыты показали, что вещества эти никогда не выделяются почками, не будучи видоизмененными. Недавно в моей лаборатории Л и н д е м а н¹ и Н е ф е д ь е в² установили, что нормальная кровяная сыворотка, впрыснутая под кожу животных, или вовсе не вызывает альбуминурии, или производит ее в незначительной степени и очень кратко-временно.

Способ, посредством которого организм видоизменяет пищевые вещества, введенные в него помимо кишечного пути, еще недостаточно известен и нелегко определим. Наоборот, очень точно известно, что всякое впрыскивание серума, яичного белка, молока или жировых веществ сопровождается довольно значительным асептическим воспалением на месте прививки этих веществ. Из этого можно бы вывести, что организм вне желудочно-кишечного канала переваривает пищу посредством воспалительной реакции. Чтобы лучше определить явления, наблюдаемые при этом, следует заняться сначала не жидкими веществами, а организованными элементами, введенными в ткани и полости.

Начнем с низших животных, у которых как анатомическая, так и функциональная организация гораздо проще, чем у позвоночных.

В IV главе своей «Сравнительной патологии воспаления» я уже изложил процесс пищеварения губок. Пищевые вещества в виде мелких организмов подвергаются одинаковой участи, проникли ли они внутрь губки сквозь ее многочисленные поры или через разрыв стенки ее тела. В обоих слу-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 49.

² Ibid., 1901, т. XIV, стр. 17.

чаях их схватывают мерцательные или амебоидные клетки, поглощающие пищу и переваривающие ее внутри себя. Эти два вида клеток, относящихся к категории фагоцитов, весьма сходны между собой. Можно утверждать поэтому, что пищеварение и резорбирование у губок представляют очень близкие явления.

При переходе к несколько высшим беспозвоночным — к медузам или некоторым другим бескишечным, также еще наблюдается большая аналогия между настоящим пищеварением внутри эпителиальных клеток энтодермы и резорбированием посторонних тел, проникших внекишечным путем в промежуточную ткань. В последней амебоидные клетки, выполняющие функцию фагоцитов, поглощают и переваривают проникшие извне вещества.

Нам незначает рассматривать все ступени усовершенствования беспозвоночных по отношению к резорбированию посторонних тел, тем более что этот вопрос был уже рассмотрен и в моем «Курсе о воспалении». Выберем только несколько наиболее обыкновенных и известных представителей беспозвоночных и остановимся немного на явлениях, происходящих в их организме после введения в него небольшого количества красных кровяных шариков, снабженных ядром¹.

Впрыснем капельку дефибринированной гусиной крови под кожу улитки, а другую — под кожу личинки хруща. Красные шарики распределятся в их кровяной жидкости; сама по себе она не в состоянии видоизменить их, но уже через несколько часов лейкоциты обоих выбранных нами беспозвоночных поглотят известное количество красных кровяных шариков гуся. На другой день хотя кровяная плазма еще и будет содержать несколько нетронутых кровяных шариков, но большинство их уже поедено лейкоцитами (фиг. 13).

¹ Резорбирование красных шариков фагоцитами личинки морской звезды (*Bipinnaria*) и *Phylliroe* было описано в моей статье о внутриклеточном пищеварении беспозвоночных в *Arbeiten des Zoologischen Instituts* J. V., 1883, стр. 141.

Красные шарики претерпевают постоянные и значительные изменения внутри лейкоцитов. У улитки они становятся круглыми, а стенки их — проницаемыми. Вакуоли, образовавшиеся вокруг поглощенных красных шариков, содержат растворенный гемоглобин (фиг. 14). Часть его переходит в ядро красных шариков, что указывает на глубокие изменения, которым подверглось и оно (фиг. 14). Многие ядра опоражниваются, и от них остается один периферический слой. Как последний, так и оболочка красных шариков всего дольше противодействуют влиянию лейкоцитов и еще долго наблюдаются в них.

Иногда лейкоциты улитки, поглотившие один или несколько красных шариков, сами становятся добычей других лейкоцитов.

Явления резорбирования красных шариков гуся у личинки жука сходны с только что описанными: здесь также красные шарики остаются нетронутыми в плазме и изменяются только после поглощения лейкоцитами. Гемоглобин диффундирует в лейкоците, между тем как ядро и оболочка еще очень долго сопротивляются (фиг. 15). Они теряют свой нормальный вид, съеживаются и превращаются в неправильную массу бурого пигмента, остающегося в течение недель внутри лейкоцитов (фиг. 16).

Те же явления наблюдаются при повторных впрыскиваниях гусяной крови улиткам или личинкам жука: красные шарики остаются неприкосновенными в плазме и претерпевают вышеописанные изменения внутри лейкоцитов. Изменения эти сравнимы с теми, которые были описаны нами в предыдущей главе по поводу внутриклеточного пищеварения красных шариков в кишечных клетках планарий.

В обоих случаях красные шарики схватываются амебозидными клетками и подвергаются влиянию их содержимого. В кишечных фагоцитах планарий, так же как и в фагоцитах (лейкоцитах) крови улиток и личинок жука, гемоглобин диффундирует сквозь стенки красных шариков, причем наиболее отпора представляют ядро и оболочка. Остатки их, пропитанные гемоглобином, буреют как у планарий, так и у личинки жука и в меньшей степени у улитки. Наиболее видимая раз-

ница заключается в образовании выделительных вакуолей, которые у планарий содержат конкременты и отсутствуют в фагоцитах крови беспозвоночных. Но мы тем менее имеем право придавать этому отличию существенное значение, что явления, наблюдаемые у актиний, поглощающих красные шарики своими амебоидными эпитодермическими клетками, помимо выделительных вакуолей, во всем совершенно сравнимы с описанными у планарий.

В этих двух последних примерах мы имеем дело с настоящим внутриклеточным пищеварением. Поэтому приходится отнести к той же категории явлений и изменения, претерпеваемые красными шариками внутри фагоцитов крови улитки и личинки жука.

Но для более полного изучения внутриклеточного пищеварения фагоцитов крови необходимо перейти к животным более крупным и выше организованным, чем улитки и личинки жука. Возьмем сначала пример между низшими холоднокровными животными.

Впрыснем в брюшную полость золотой рыбки (*Surginus auratus*) немного ($0,25 \text{ см}^3$) крови морской свинки. Красные шарики последней не претерпевают никаких уловимых изменений в перитонеальной жидкости. Но многочисленные фагоциты, находящиеся в ней, схватывают их и поглощают точно так же, как это было описано относительно фагоцитов крови беспозвоночных или кишечных фагоцитов планарий и актиний по отношению к красным шарикам гуся. Каждый лейкоцит золотой рыбки поглощает по нескольку красных шариков и переваривает их внутри себя. Строма красных шариков при этом становится проницаемой: гемоглобин просачивается в пищевые вакуоли и через более или менее продолжительное время все растворяется и обесцвечивается. Так как красные шарики целиком и бесследно перевариваются, то здесь не получается бурого пигмента, как у вышеупомянутых беспозвоночных.

Это зависит, вероятно, с одной стороны, от меньшей сопротивляемости безъядерных красных шариков млекопитающих, а с другой—от более развитой пищеварительной способности рыбных лейкоцитов.

После нескольких впрыскиваний крови морской свинки в брюшную полость золотой рыбки перитонеальная жидкость последней приобретает новые свойства¹.

Если взять через 15 дней после первого впрыскивания немного перитонеального экссудата золотой рыбки с каплей всплывшего на поверхность его серума и прибавить к этой жидкости красные шарики морских свинок, то они немедленно и очень сильно агглютинируются ею.

Вскоре же все красные шарики с большой быстротой растворяются в этой жидкости. Такое новое свойство, не существующее у непривитых рыб, наблюдается также в кровяном серуме карасей, привитых кровью морских свинок. Опыт очень хорошо удается при температуре 18—19°.

Так как растворение красных шариков в серуме совершенно подобно тому, которое наблюдается внутри лейкоцитов золотой рыбки, то мы вправе предположить, что в обоих случаях оно производится одним и тем же веществом.

И так как растворяющая или гемолитичная способность серума получается только в результате переваривания красных шариков внутри лейкоцитов, то становится вероятным, что растворяющее вещество есть не что иное, как внутриклеточный фермент, происходящий из лейкоцитов.

Вопрос, к которому мы приступили, имеет существенное значение в исследовании рассасывания и зависящих от него явлений иммунитета.

Поэтому необходимо дольше остановиться на разборе его.

С этой целью мы должны прежде всего сделать обзор процессов, сопровождающих резорбирование у высших животных, и продолжать рассмотрение изменений крови, впрыснутой в организм или излившейся из сосудов в различные части его.

Это изучение облегчается многочисленными опытами, сделанными анатомопатологами с целью выяснить дальнейшую судьбу кровоизлияний, так часто встречаемых в различных болезнях.

¹ Мне удалось наблюдать гемолитичное свойство серума золотой рыбки только после третьего впрыскивания крови морской свинки.

Давно уже известно, что очаги кожных, мозговых и других кровоизлияний, или гепатизированные легкие, содержат большое количество клеток, заключающих красные шарики.

Как было упомянуто в предыдущей главе, эти элементы не что иное, как амeboидные клетки, поглотившие красные шарики.

Мы обязаны главным образом Л а н г г а н с у¹ подробным изучением явлений, вызванных искусственным кровоизлиянием в подкожной ткани голубей, кроликов и морских свинок. Вскоре за кровоизлиянием всегда следует экссудативное воспаление, во время которого лейкоциты стекаются во множестве и поглощают красные шарики. Последние видоизменяются внутри их, образуют пигмент и в конце концов совсем исчезают. У млекопитающих пигмент этот бурый или коричневатый, как у планарий и у личинки хруща. У голубя он зеленый и вполне сходен с тем, который был описан у актиний. В сущности наблюдается большая аналогия между резорбированием красных шариков и настоящим внутриклеточным перевариванием красных же шариков кишечными клетками беспозвоночных.

Но какова природа амeboидных элементов, принимающих участие в резорбировании крови, излившейся в ткани? Во время исследований Л а н г г а н с а еще не умели достаточно различать эти клетки. Вопрос о них был разобран только с тех пор, как Э р л и х сделал свою классическую работу относительно белых кровяных шариков. Ему удалось с помощью различных анилиновых красок установить у позвоночных несколько определенных групп лейкоцитов.

Мы можем не останавливаться слишком долго на этом вопросе, так как он уже был рассмотрен в VIII главе моих лекций о воспалении. Но прежде чем приступить к разбору внутренних явлений рассасывания клеток, как его понимают в настоящее время, необходимо бросить беглый взгляд на различные разновидности амeboидных клеток у позвоночных.

Между амeboидными элементами в виде белых кровяных шариков надо отметить неподвижные амeboидные клетки.

¹ Virchow's Archiv, т. XLIX, 1870, стр. 66.

Они являются окончательно прикрепленными в различных областях тела; но это нисколько не мешает им выдвигать амебoidные отростки в различных направлениях и схватывать ими как посторонние тела, так и другие элементы того же организма. К категории неподвижных амeбoidных клеток относятся нервные клетки, крупные клетки селезеночной пульпы и лимфатических желез, некоторые эндотелиальные клетки, клетки нервных оболочек и, может быть, некоторые клетки соединительной ткани. Все они могут, по крайней мере при известных условиях, поглощать посторонние тела и, следовательно, выполнять функцию фагоцитов. Кроме клеток нервных центров, все остальные неподвижные фагоциты имеют мезодермическое происхождение. Много спорят о том, способны ли действительно известные отростки нервных клеток схватывать посторонние тела и переносить их в свое клеточное содержимое. В некоторых случаях они несомненно выполняют эту функцию.

Так, бациллы проказы¹ могут проникать внутрь клеток нервных узлов и спинного мозга только благодаря амeбoidным движениям этих клеток.

Мы можем не останавливаться на этом вопросе, так как фагоцитарная способность нервных клеток не играет никакой роли в резорбировании клеток. Наоборот, клетки невроглии принимают значительное участие в этом процессе и в настоящее время их фагоцитарная деятельность признана большим числом наблюдателей².

Очень долго смотрели на большие клетки, поглощающие пыль в дыхательных путях, как на эпителиальные клетки, способные захватывать копоть, микробы и другие посторонние тела. Но со времени исследований Н. Я. Чистовича (сделанных 12 лет тому назад в моей лаборатории) стало ясным, что элементы эти не что иное, как белые шарики, эмигрировавшие в дыхательные пузырьки и бронхи.

¹ Судакевич, Beiträge zur pathologischen Anatomie, Ziegler, т. II, стр. 129, и B a b e s, Untersuchungen über den Leprabacillus, Berlin, 1898, стр. 58.

² M a r i n e s c o, Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1896, стр. 726.

По всей вероятности, то же относится и к звездчатым клеткам печени, известным под именем клеток Купфера. Этот автор сначала описал их как нервные клетки с длинными отростками; впоследствии же несколько наблюдателей признали их эндотелиальными клетками кровяных сосудов печени.

Сам Купфер¹ присоединился к этой точке зрения и в своей недавно напечатанной монографии звездчатых клеток он описывает их как эндотелиальные клетки, сохранившие свою независимость. Исследование резорбирования крови, о котором вскоре будет речь, привело меня к предположению, что клетки Купфера также не что иное, как белые кровяные шарики, остановившиеся в капиллярах печени. Я просил поэтому Мэниля изучить этот вопрос. Его исследования еще не закончены, но он уже нашел, что ни у зародышей морских свинок, ни у новорожденных кроликов печень не включает купферовских клеток, что говорит в пользу моей гипотезы. Несомненно, что часто принимали известные белые шарики за эпителиальные или соединительнотканые клетки. Но это не дает права вывести, чтобы элементы эти никогда не были в состоянии выпускать амебондных отростков и поглощать посторонние тела.

Однако в пользу этого следовало бы собрать новые и неоспоримые доказательства. Несмотря на эту неуверенность, нужно признать вполне доказанным, что известные неподвижные амебондные клетки, как крупные клетки селезеночной мякоти, лимфатических желез и сальника, играют значительную роль в резорбировании клеток. В них очень часто встречаются элементы, наполненные красными и белыми полуразрушенными шариками.

Как, с одной стороны, несомненно существуют неподвижные клетки, функционирующие как настоящие фагоциты, так, с другой, — наоборот, некоторые лейкоциты бесспорно не выполняют этой роли. Несколько раз была высказана мысль, что какие бы то ни было клеточные элементы, лишь бы они были молоды, способны поглощать посторонние тела.

¹ Archiv für microscopische Anatomie, 1899, т. LIV, стр. 254.

Исследование белых кровяных шариков доказывает нам как раз обратное.

Самые мелкие белые кровяные шарики, встречаемые в крови и в лимфе и обозначаемые обыкновенно под именем лимфоцитов, или маленьких лимфоцитов, заключают очень мало протоплазмы и никогда не выполняют фагоцитарной функции. Только позднее, когда они становятся старше, когда их единственное и богатое хроматином ядро окружается толстым слоем протоплазмы, эти лимфоциты становятся способными поглощать и резорбировать посторонние тела. Несколько авторов с Эрлихом в главе называют их все-таки лимфоцитами. Другие же относят их к крупным одноядерным лейкоцитам. Смешивание здесь возможно, особенно вследствие того, что Эрлих описывает под именем больших одноядерных лейкоцитов белые шарики, очень редко встречающиеся в человеческой крови и ядро которых отличается способностью более сильно окрашиваться.

Во избежание этого неудобства я предлагаю обозначить большие лимфоциты под именем макрофагов крови и лимфы (гемомакрофаги и лимфомакрофаги). Название это удобнее, чем «одноядерные лейкоциты», тем более что между макрофагами экссудата часто встречаются такие, у которых два или даже несколько резко отдельных ядер. Гигантские клетки также не что иное, как многоядерные макрофаги.

Наоборот, лейкоциты, которых так часто обозначают под названием многоядерных, в действительности заключают одно только ядро.

Эрлих, который ввел эту номенклатуру, сам считает ее безупречной. Он еще придерживается ее только вследствие того, что она стала общеупотребительной, и потому, что думает, что она не может дать повода к недоразумению. Но в своей превосходной работе об анемии, напечатанной сообща с Лазарусом¹, он соглашается с тем, что название «клеток с полиморфным ядром» было бы более точным.

Лейкоциты этой категории очень многочисленны в крови

¹ Ehrlich u. Lazarus, Anaemie. Nothnagel, Specielle Pathologie und Therapie, 1898, т. VIII, ч. I, стр. 49.

и во многих экссудатах. Они отличаются от макрофагов большей способностью их ядра окрашиваться щелочными анилиновыми красками и известной склонностью протоплазмы окрашиваться кислыми анилиновыми красками, как эозин.

С другой стороны, настоящие макрофаги не заключают зерен, между тем как последних очень много в многоядерных клетках.

Эти зерна то эозинофильны или псеидозеофильны, то амфифильны или, наконец, нейтрофильны (как у человека и лошади).

Эти две главные группы лейкоцитов распространены вообще между позвоночными, и мы встречаем их у одного из низших представителей этого типа — у *Ammocoetes* (личинка миноги). Макрофаги этой рыбы представляют все главные свойства своей категории (незернистая протоплазма, легко окрашивающаяся метиленовой синькой, большое ядро, богатое клеточным соком), как и многоядерные. У последних протоплазма не окрашивается метиленовой синькой, но принимает слегка розовую окраску от эозина. Единственное ядро разделено на несколько лопастей. Однако у высших позвоночных мы видим иное. Так, по исследованиям, выполненным в моей лаборатории г-жей Подвысоцкой, в лимфе, крови и экссудате каймана (*Alligator mississippiensis*) легко найти две крупные разновидности лейкоцитов.

Только в этом случае, особенно в экссудате, макрофаги очень часто снабжены двумя или несколькими ядрами, в то время как мелкие лейкоциты имеют всего одно нелопастное ядро. Несмотря на эту особенность, обе группы очень легко отличимы: макрофаги окрашиваются точно так же, как и у всех других позвоночных; маленькие же лейкоциты, несмотря на отсутствие полиморфного ядра, легко узнаваемы благодаря своей эозинофильной зернистости и сильному окрашиванию ядра щелочными анилиновыми красками. При этих условиях было бы нелепо обозначать действительно многоядерные лейкоциты (т. е. такие, у которых два или несколько ядер) «одноядерными», а маленькие лейкоциты, снабженные одним ядром, не разделенным на лопасти, — «многоядерными». Вот почему гораздо целесообразнее оставить за ними

название микрофагов, предложенное мной для обозначения этих, так называемых «многоядерных», лейкоцитов.

И действительно, микрофаги — настоящие фагоциты. Прежде думали, что эозинофильные лейкоциты, как «Mastzellen» Эрлиха или «clasmatocytes» Равье, никогда не поглощают инородных тел. Но, особенно после исследования Мэниля¹, пришлось изменить это мнение. Настоящие эозинофильные клетки способны поглощать посторонние тела, как микробы, и, следовательно, могут быть отнесены к фагоцитам категории микрофагов.

Большая заслуга Эрлиха и его школы заключается в несомненном доказательстве того, что по крайней мере у млекопитающих две главные группы белых шариков отличаются друг от друга и по своему происхождению. Лимфоциты и одноядерные развиваются в селезенке и в лимфатических железах. Многоядерные же происходят от одноядерных зернистых миелоцитов костного мозга. Результат этот общепринят и применим в громадном большинстве случаев. Однако у *Amphocoetes* обе большие разновидности лейкоцитов развиваются в одном и том же органе, принимаемом несколькими исследователями за род примитивной селезенки (она расположена вдоль кишечного канала и отчасти окружает его). Разрезы этого органа, любезно сделанные для меня Мэнилем, доказывают общее происхождение макро- и микрофагов личинки миноги. У головастика лягушки и у хрящевых рыб микрофаги также не развиваются в костном мозгу по той простой причине, что у них нет последнего.

В очень тщательном и технически безупречном исследовании Доминиси² доказал, что даже у позвоночных, по крайней мере при известных патологических условиях, происходит миелогенное перерождение селезенки. Так, при септицемии взрослого кролика, вызванной тифозной палочкой, он находил в селезенке очаги амeboидных элементов, которые при нормальных условиях развиваются в костном мозгу. Таковы: мегакариоциты — большие клетки с почкующимся

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 301.

² Archives de médecine expérimentale, 1901, т. XIII, стр. 1.

ядром, нейтрофильные (амфиофильные), базофильные и эозинофильные миелоциты.

Итак, фагоциты позвоночных подразделяются на неподвижные фагоциты или макрофаги селезенки, эндотелиальной и соединительной ткани, невроглии и мускульных волокон и на подвижные фагоциты. Последние представляются в виде макрофагов крови или лимфы или же в виде микрофагов. Неподвижные и свободные макрофаги иногда так сходны между собой, что бывает очень трудно, если не невозможно, отличить их друг от друга. Вот почему, когда происхождение крупного фагоцита в точности неизвестно, лучше обозначать его просто под названием макрофага.

Две главные категории фагоцитов (первая — неподвижные и свободные макрофаги и вторая — микрофаги) отличаются не только своими морфологическими свойствами, но также очень резко и физиологическими.

Всем фагоцитам свойственны амебоидные движения, благодаря которым они могут или вполне передвигаться, или же только выпускать протоплазматические отростки. Движения эти обусловлены очень сильной чувствительностью, весьма различной в обеих группах. Кроме осязательной, фагоциты обладают известного рода вкусовой чувствительностью или химиотаксией, позволяющей им различать химический состав веществ, с которыми они приходят в соприкосновение.

Существование этой химиотаксии было предвидено с той поры, когда амебоидным клеткам стали придавать важное значение в жизни организма, но она была доказана только точными опытами Лебера¹, Массара и Бордэ². Ученые эти по методу, употребленному Пфеллером для обнаружения химиотаксии растительных семенных тел и бактерий, вводили в тело высших (кроликов и морских свинок) и низших позвоночных (лягушек) маленькие стеклянные трубочки, наполненные различными растворами (пептоном, бульоном, соляным раствором, микробными продуктами

¹ Fortschritte der Medizin, 1888, m. VI, стр. 460, Leber. Die Entstehung der Entzündung, Leipzig, 1891.

² Journal publié par la Société des Sciences médicales et naturelles de Bruxelles, 1890, 3 février.

и т. д.). Направленные положительной химиотаксией, лейкоциты проникали в трубочки и образовывали в них часто очень большие пробки. Когда же, наоборот, химический состав растворов вызывал в них отрицательную химиотаксию, то они отдалялись от трубочек.

Познакомившись с главными свойствами лейкоцитов, мы можем приступить к вопросу о том, к какой группе относятся амeboидные клетки, которые, по наблюдениям Ланггана и многих других ученых, резорбируют красные кровяные шарики. Явление это происходит быстрее и гораздо лучше наблюдается, если, вместо того чтобы ввести кровь того же вида, впрыскивают в какую-нибудь часть тела дефибринированную кровь или обмытые красные шарики другого вида позвоночных.

Всего лучше млекопитающим впрыскивать красные шарики, снабженные ядром низших позвоночных (как было выше описано), а последним — безъядерные шарики млекопитающих. Во всех этих случаях впрыскивание крови или кровяных шариков вызывает асептическое воспаление, обуславливающее сильное скопление свободных фагоцитов. При этом в подкожных, перитонеальных или внутриглазных экссудатах рядом с множеством микрофагов встречается большое число макрофагов. Но, в то время как первые только в исключительных случаях поглощают впрыснутые красные шарики, макрофаги обнаруживают гораздо более резкую положительную химиотаксию к ним. Поэтому в резорбировании красных шариков наиболее существенную роль играют макрофаги. Для полного выяснения явлений, сопровождающих резорбирование, возьмем какой-нибудь наглядный пример. Сначала впрыснем дефибринированную гусиную кровь в брюшную полость морской свинки¹. Через первые часы, последующие за впрыскиванием, мы увидим, что овальные красные шарики, снабженные ядром, остались неприкосновенными в жидкости брюшной лимфы. Плазма сама по себе не обнаруживает никакого разрушительного или растворяющего действия на красные кровяные шарики гуся.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 742.

Тотчас после впрыскивания в брюшную полость ее лимфа обнаруживает существенные видоизменения; обыкновенно довольно обильные белые кровяные шарики почти совершенно исчезают. Хотя и встречаются некоторые неизменные маленькие лимфоциты, но редкие оставшиеся макро- и микрофаги очень сильно повреждены; они теряют подвижность, соединяются в комки и перестают поглощать посторонние тела.

Это изменение, претерпеваемое фагоцитами, называется **фаголизом**. Такое состояние длится в течение часа, иногда более этого или менее, смотря по обстоятельствам. Затем перитонеальная жидкость наполняется вновь притекшими лейкоцитами. Клетки эти, вследствие диапедеза, проникают сюда из налитых сосудов брюшины.

Происходит настоящее асептическое воспаление, вызывающее выходение большого числа белых кровяных шариков, между которыми встречаются микрофаги и еще больше макрофагов.

Последние-то и обнаруживают очень явную положительную химиотаксию к впрыснутым кровяным шарикам гуся.

Вскоре после своего появления, т. е. через два или три часа вслед за прививкой крови, макрофаги выпускают очень маленькие протоплазматические отростки, которыми прикрепляются к стенкам красных шариков. Вследствие этого происходит сцепление между макрофагами морской свинки и красными шариками гуся; это вызывает характерные скопления, в которых отличаются два вида клеток. Такое сцепление при помощи маленьких псевдоподий и есть начало поглощения красных шариков макрофагами (фиг. 17). Схваченный протоплазматическими отростками красный шарик втягивается внутрь макрофага; но последний редко довольствуется поглощением одного только красного шарика. Всего чаще он поглощает большое число их, и иногда видны огромные макрофаги, наполненные двадцатью красными шариками.

Если количество впрыснутой гусиной крови велико (5—7 см³), то процесс поглощения красных кровяных шариков довольно продолжителен и длится иногда до 3—4 дней. В течение всего этого времени известное число красных ша-

риков остается свободным в брюшной плазме и, несмотря на это продолжительное пребывание в ней, ни один из них не претерпевает внеклеточного растворения.

Красные шарики, схваченные амебоидными отростками макрофагов, сначала остаются нормальными, затем оболочка их начинает сморщиваться, но, попав внутрь фагоцита, она расправляется, и шарик вновь принимает свой обыкновенный вид. Однако при прибавлении к перитонеальному экссудату небольшого количества нейтральнокрасного раствора видно, что не только ядро поглощенного красного шарика, но даже и содержимое его окрашиваются в красный цвет, в то время как красные шарики, прикрепленные к поверхности фагоцитов, сохраняют свою нормальную желтую окраску (фиг. 18). Реакция эта показывает, что красные шарики захватываются макрофагами в нормальном состоянии, но тотчас же претерпевают в них изменения.

Мало-помалу внутри фагоцитов происходит переваривание поглощенных шариков. Сквозь строму, ставшую проницаемой, гемоглобин диффундирует в содержимое макрофага. Ядро поглощенного красного шарика также окрашивается его гемоглобином. Часть этого красящего вещества выделяется фагоцитом. Самое тело шарика довольно быстро переваривается, но ядро его, пропитанное гемоглобином, удерживается гораздо дольше. Оно распадается на несколько частей, узнаваемых благодаря своей желтой окраске. Иногда еще в течение недель сохраняются остатки красных шариков.

Однако последние не остаются окончательно в перитонеальной жидкости. Так, через несколько дней после впрыскивания (3—4 дня) брюшная лимфа заключает одни вновь прибывшие лейкоциты, не содержащие ни красных шариков, ни их остатков. Чтобы отыскать макрофаги, поглотившие красные шарики, приходится вскрыть морскую свинку, и тогда их в большом количестве находят в железистой части сальника, в мезентериальных железах, в печени и селезенке. Они довольно легко узнаваемы благодаря характерному виду остатков красных шариков. Поглотив их, макрофаги переходят из перитонеальной жидкости в вышеуказанные органы, где и доканчивают пищеварение. В печени они имеют вид

больших одноядерных клеток часто с очень сильно развитыми отростками. В таком состоянии они вполне напоминают звездчатые клетки Купфера. Этот-то факт и поддал мне мысль, что последние — не что иное, как белые шарики, перешедшие в сосуды печени.

Преследуя дальнейшую судьбу макрофагов, поглотивших красные шарики, мы их находим в крупных сосудах печени, в полой вене и даже в крови сердца. Но здесь они содержат только немногие, едва узнаваемые остатки своей добычи.

Фагоциты, вышедшие из крови во время воспаления, вызванного впрыскиванием красных шариков гуся, закончив свою функцию во время конечного периода рассасывания, возвращаются в кровь же.

Резорбирование бесспорно должно быть рассматриваемо как внутриклеточное пищеварение. Сравнивая явления, происходящие внутри макрофагов, заключающих красные шарики, с теми, которые были выше описаны нами относительно кишечных фагоцитов планарий или актиний после их еды, мы видим совершенно явную аналогию между обоими.

В обоих случаях красные шарики претерпевают значительные видоизменения, приводящие к диффузии гемоглобина. Оболочка и ядро их удерживаются дольше, но также, в конце концов, перевариваются. Мы упомянули, что макрофаги морской свинки выделяют наружу поглощенный ими гемоглобин красных шариков. То же самое наблюдается и у актиний, причем их кишечная полость окрашивается в розовый цвет.

Как известно, внутриклеточное пищеварение у актинии происходит в явно кислой среде, а в кишечных клетках планарий — в слабо кислой. Макрофаги морской свинки, резорбируя красные шарики гуся, переваривают их в еще более слабо кислой среде, так что если в это время дать им поглотить синие лакмусовые зерна, то последние не меняют цвета. Серно конъюгированный ализарин также не обнаруживает кислой реакции. Это зависит, вероятно, от его токсического действия на протоплазму макрофагов. Но прибавим немного 1% раствора эрлиховской нейтральнокрасной краски к капле брюшного экссудата морской свинки, к макрофагам,

закрывающим красные шарики гуся, и мы тотчас получим кирпичнокрасную окраску содержимого этих фагоцитов. Такая окраска совершенно подобна описанной нами у амёб, переваривающих бактерий, или у кишечных фагоцитов планарий. Она, следовательно, указывает на слабую кислотность. Окраска эта длится в течение нескольких часов, после которых совершенно исчезает. Как и во многих других случаях, это зависит от нейтрализации кислоты щелочностью протоплазмы, мацерированной в жидкости после смерти макрофагов.

Избранный нами пример разрушения гусиных красных шариков макрофагами морской свинки может служить прототипом для резорбирования организованных элементов вообще. Если вместо красных шариков гуся мы введем в брюшную полость свинки голубиную или куриную кровь, то явления в общих чертах будут те же. Красные шарики всегда вызывают положительную химиотаксию со стороны макрофагов, и последние одинаковым способом поглощают шарики с их ядрами. Возможно, что в иных случаях, при впрыскивании куриной крови, некоторые из мало выносливых красных шариков в первые мгновения отчасти разрушатся в брюшной жидкости¹. Но и здесь строма и ядро всех шариков, равно как и большое число последних, поврежденных плазмой экссудата, перевариваются внутри макрофагов.

Когда вместо крови в брюшную полость впрыскивают белые шарики, происходящие из селезенки, костного мозга и лимфатических желез животных, то также наблюдают полное исчезновение их в макрофагах. Для этого рода исследований очень удобны семенные тела человека и различных млекопитающих (быка, кролика, свинки и т. д.). Здесь также за впрыскиванием непосредственно следует очень резкий фаголиз лейкоцитов. Явление это уступает место экссудативному воспалению, вызывающему большое количество фагоцитов в брюшную полость. Последние, особенно макрофаги,

¹ Кромпехер (Zentralblatt für Bacteriologie, 1900, т. XXVIII, стр. 588) добыл серум, который был способен повреждать даже ядро красных шариков лягушки. Ядра эти должны быть гораздо менее выносливы, чем ядра птичьих красных шариков, как гусиные, голубиные и куриные.

и только в малой доле макрофаги, поглощают семенные тела, которые ни в каком случае не претерпевают даже частичного разрушения в плазме экссудата. Макрофаги схватывают семенные тела, которые иногда обнаруживают большую жизнеспособность движениями своего жгута. Через несколько часов все семенные тела поглощены фагоцитами и вполне разрушаются в них. Сначала переваривается жгут, но вскоре затем той же участи подвергается передняя и средняя часть сперматозоида. Нейтрально-красная краска обнаруживает ту же слабую кислотность, может быть, даже с большей ясностью, чем относительно красных шариков.

Изложенные в этой главе выводы работы Лангганса позволяют предполагать, что резорбирование в подкожной клетчатке следует тем же правилам, как и в брюшной полости. И действительно, впрыснутая под кожу кровь вызывает выход фагоцитов, поглощающих красные шарики. Только в некоторых случаях в жидкости подкожного экссудата наблюдают частичное разрушение этих шариков. Таким образом, гусиная кровь, впрыснутая под кожу морской свинки, вызывает образование жидкого экссудата, окрашиваемого растворенным гемоглобином в яркорозовый цвет. Последний происходит из красных шариков, поврежденных кровяной сывороткой гуся, прибавленной к плазме экссудата. Однако строма и ядро красных шариков не растворяются в этой жидкости. Они подвергаются той же участи, как и красные шарики, оставшиеся невредимыми, т. е. поглощаются макрофагами, перешедшими в подкожную ткань, и окончательно перевариваются ими. Менее хрупкие клетки, чем некоторые красные шарики, разрушаются под кожей, равно как и в брюшине, исключительно внутри фагоцитов.

Аналогия между изменениями, претерпеваемыми внутри макрофагов красными шариками и другими клетками с явлениями, происходящими внутри кишечных клеток планарий и актиний, уже указывает, что на резорбирование твердых тел действительно надо смотреть, как на настоящее внутриклеточное пищеварение.

Но было бы очень важно подтвердить это заключение еще более доказательными доводами. Изучение искусствен-

ного пищеварения при мацерировании мезентериальных нитей актиний вне организма дало нам очень драгоценное доказательство в пользу энзиматической природы внутриклеточного пищеварения. Но экссудаты животных с трудом поддаются подобным исследованиям. Эти экссудаты можно получить только в результате впрыскивания различных твердых или жидких веществ, которые жадно поглощаются фагоцитами. Взяв экссудат в то время, когда он заключает еще большое количество этих клеток, мы берем вместе с тем множество пищеварительных веществ, мешающих наблюдению. Поэтому следует употреблять фагоцитарные массы, скопленные в органах. Так как в большинстве случаев резорбирование клеток производится макрофагами, то само собой разумеется, что для наблюдения пищеварительных ферментов следует выбирать очаги их развития. Поэтому возьмем мезентериальные, лимфатические железы, железистую часть сальника и селезенку — три наиболее макрофагических органа — и посмотрим, не обнаружит ли их настой в физиологической воде (0,75% поваренной соли) какого-нибудь пищеварительного действия. Сначала мацерируем три вышеупомянутых органа морской свинки и затем смешаем полученный экстракт с красными шариками гуся, которые уже дали нам данные относительно явлений резорбирования в живом организме. Почти у всех морских свинок мы получаем растворение красных шариков гуся при помощи экстракта железистой части сальника. Мезентериальные железы также дают большей частью растворяющий экстракт. Экстракт селезенки деятелен только в более ограниченном числе случаев. Экстракты макрофагных органов во всех случаях растворяют гемоглобин, но оставляют нетронутыми оболочку и ядро красных шариков. В этом отношении, следовательно, существует известная разница с перевариванием красных шариков в макрофагах экссудата, где оболочка и даже ядро, в конце концов, совершенно растворяются. Но различие это вполне объясняется тем, что только часть растворимого пищеварительного фермента может быть освобождена при приготовлении экстракта в физиологической воде. Гемолитическая способность экстракта макрофагных органов действительно обу-

словливается присутствием в их клетках растворимых ферментов. Так как эти вещества вообще отличаются большой чувствительностью к высокой температуре, то следует испытать действие наших экстрактов, предварительно нагрев их. Оказывается, что температура в 56° в течение трех четвертей часа вполне мешает растворению красных шариков гуся в экстрактах. Растворимый фермент макрофагных органов, который предлагаю назвать макроцитазом¹, во многих отношениях представляет сходство с актиподиастазом Мэниля, описанным в предыдущей главе.

Чтобы пополнить сведения относительно цитаза, я предложил Тарасевичу подробно исследовать его; это и было сделано им в моей лаборатории. Он убедился в том, что макрофагные органы и других млекопитающих, кроме морской свинки, а именно кролика и собаки, также обладают способностью растворять красные шарики. Кроме того, он установил, что способность эта обнаруживается не только по отношению к красным шарикам гуся, но и других птиц и млекопитающих. Тарасевичу также удалось подтвердить вредное влияние нагревания на макроцитаз. Экстракты макрофагных органов, заключающие большое количество суспендированных частиц и нагретые в течение часа при $55,5^{\circ}$, в некоторых случаях перестают растворять красные шарики; иногда же эта температура вызывает только ослабление макроцитазы. Чтобы наверно и окончательно уничтожить его, надо нагревать экстракт от $56,2^{\circ}$ и до 58° в течение часа. Но если вместо того, чтобы нагреть всю эмульсию, ее сначала профильтровать через пропускную бумагу, то полученная прозрачная жидкость теряет свою диастазическую способность уже после нагревания до $55,5^{\circ}$ в течение трех четвертей часа.

¹ Несколько лет тому назад было предложено назвать цитазами ферменты, переваривающие клетчатку. Так, Лоран в работе, разобранной нами во II главе, применяет это название к ферменту, выделяемому бациллами, переваривающими растительные оболочки. Мне кажется, что фермент клетчатки следовало бы обозначать целлулозазом, а что название цитаза более подходит для ферментов, переваривающих клетки.

Из всех других органов, экстракт которых был поставлен в соприкосновение с красными шариками птицы, одна поджелудочная железа обнаружила вполне явную пищеварительную способность. Экстракт слюнных желез только в слабой степени растворял известное количество красных шариков. Другие же органы, как печень, селезенка, головной и спинной мозг, яичники, семенные железы, надпочечные капсулы и детское место, вовсе не растворяли их. Даже костный мозг оказался совершенно недействительным, что подтверждает результаты, сообщенные мной несколько лет тому назад.

Кровяная сыворотка морских свинок, употребленная в моих опытах, и сыворотка других животных в опытах Тарасевича оказались неспособными растворять красные шарики гуся, в то время как макрофагные органы легко растворяли их. Однако давно известно, что кровяная сыворотка многих животных уничтожает красные шарики других видов. Факт этот был установлен в период, когда пробовали переливать человеку дефибрированную кровь млекопитающих, а именно баранью. Пришлось даже отказаться от этого вследствие неудобств, вызываемых растворением красных шариков человека.

Позднее Даранберг¹ и Бухнер² принялись за систематическое изучение гемолитического действия серумов. Они нашли, что оно зависит от особенного вещества, обозначенного Бухнером под именем алексина, или защищающего вещества. Последнее имеет неопределенный состав и приближается к белковым веществам. Алексин разрушается от нагревания до 55—56° и действует только в присутствии солей. Когда посредством диализа освобождают серум от его солей, то он теряет свою гемолитическую способность; но как только в него вновь вносят его соли, способность эта возвращается. Позднее Бухнер³ стал сравнивать действие алексина с действием растворимых ферментов и

¹ Archives de médecine expérimentale, 1891, т. III, стр. 720.

² Verhandlungen des X Congresses für innere Medizin, 1892.

³ Münchener medizinische Wochenschrift, 1900, стр. 1193.

отнес его к категории пищеварительных диастазов. По его мнению, один и тот же алексин может растворять красные шарики нескольких видов позвоночных.

Бордэ¹ в ряде работ, сделанных им в Пастеровском институте, присоединился к этому взгляду. Он вывел, что алексины различных животных не одинаковы. Так, алексин кровяной сыворотки кролика иной, чем тот, который находится в серуме морской свинки или собаки. Но каждый из этих алексинов способен растворять красные шарики нескольких видов.

Эрлих и Моргенрот² в ряде статей относительно растворения красных шариков высказались против единства алексина в одном серуме. Кроме того, они предполагают, что для своего действия алексин всегда требует вспомоществования другого вещества, и что дело здесь гораздо сложнее. По их мнению, в каждом нормальном серуме находится множество различных веществ, из которых каждое действует только на один вид красных шариков. Они доказали, что растворение красных шариков нормальным серумом производится совместным действием двух различных веществ. Эти ученые приводят несколько случаев, где нормальный серум, нагретый до 55° и, следовательно, лишенный своей гемолитической способности, вновь растворяет красные шарики, если к нему прибавить нормальный серум другого вида, неспособный сам по себе растворять их.

Займствую у Эрлиха и Моргенрота один из их примеров.

Нормальный серум козы легко растворяет красные шарики кролика и морской свинки, но он теряет это свойство, если нагревать его в течение получаса до 55°. С другой стороны, нормальная сыворотка многих лошадей оказывается бессильной растворить красные шарики упомянутых грызунов. Итак, мы имеем здесь два серума, одинаково неспособных растворять красные шарики кролика и морской свинки. Между тем, если их смешать и затем прибавить к ним кровь

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XII, стр. 273. Ibid., 1901, т. XV, стр. 312.

² Berliner klinische Wochenschrift, 1899, стр. 6 и 481.

одного из упомянутых грызунов, то гемолиз легко наступает. Следовательно, нагревание кровяной сыворотки козы оставило неприкосновенным некоторое вещество, выдерживающее 55° и не растворяющее само по себе красные шарики, но делающее это в соединении со вторым веществом, находящимся в серуме лошади. Первое вещество, т. е. то, которое находится в нагретой сыворотке козы, Эрлих называет промежуточным веществом (*Zwischenkörper*). Второе, находящееся в нагретом лошадином серуме, он обозначает дополнителем (*complément*). Для того чтобы нормальный серум растворял красные шарики, недостаточно, следовательно, одного алексина Бухнера; для этого надо, чтобы серум заключал два различных вещества, очень часто соединенные в одной и той же кровяной сыворотке. Ненагретый козий серум растворил красные шарики кролика исключительно вследствие присутствия особенного дополнителя (*complément*) и промежуточного вещества. Лишенный своего дополнителя нагреванием до 55°, серум вновь становится растворяющим только под условием прибавления к нему дополнителя, находящегося в нормальной кровяной сыворотке другого вида (лошади). Продолжая свои исследования в этом направлении, Эрлих и Моргенрот пришли к тому выводу, что нормальный серум одного вида может заключать несколько промежуточных веществ, действующих на один и тот же вид красных шариков. Кроме того, нормальный серум должен заключать несколько или даже много различных дополнителей.

Эрлих и Моргенрот стали искать промежуточные вещества в нормальных серумах и нашли их несколько, помимо уже упомянутых нами.

Серум нормальной собаки отлично растворяет красные шарики морской свинки. Он теряет это свойство при нагревании до 57°, но вновь приобретает его, если прибавить к нему нормальный, ненагретый серум морской свинки.

Следовательно, нормальная сыворотка собаки, помимо дополнителя, заключает еще по крайней мере одно промежуточное вещество.

Тот же результат может быть достигнут при нескольких

комбинациях нагретых и ненагретых серумов нормальных млекопитающих¹. Однако, как это и утверждают сами Эрлих и Моргенрот, часто бывает крайне трудно обнаружить присутствие промежуточных веществ в нормальных серумах. Действительно, попытки Бордэ, подробно изучавшего этот вопрос, часто оставались совершенно бесплодными, когда он хотел вызвать деятельность нормального серума, неспособного к гемолизу, прибавлением к нему нагретого серума других животных видов. Так он наблюдал, что кровяная сыворотка нормальной курицы очень легко растворяет красные шарики кролика. Она теряет эту способность от нагревания до 55—56° и последняя не может быть восстановлена никаким прибавлением нормальных серумов.

Бордэ заключает, что в этом примере гемолиз производится исключительно алексинном, без содействия какого бы то ни было промежуточного вещества в серуме нормальной курицы.

П. Мюллеру² удалось подтвердить опыты Бордэ; он, однако, думает, что в этом случае промежуточное вещество все-таки играет известную роль. Когда он смешивает нагретый серум курицы с очень маленьким количеством ненагретого куриного серума, красные шарики кролика не растворяются. Но если вместо небольшого количества нагретого серума нормальной курицы он прибавляет то же количество серума курицы, которой предварительно была впрыснута физиологическая вода, то растворение красных шариков кролика производится без всяких затруднений.

Мюллер объясняет эту разницу тем, что у подготовленной курицы серум заключает больше дополнителя, чем у нормальной.

¹ Ehrlich u. Morgenroth, Ueber Haemoiysine. Второй мемуар, Berliner klinische Wochenschrift, 1899, № 22. Эти наблюдатели нашли следующие комбинации. Нагретый телячий серум, смешанный с нормальным, растворяет красные шарики морской свинки; нагретый серум кролика с браным серумом растворяет красные шарики барана; нагретый серум кролика, соединенный с козьим серумом, растворяет красные шарики козы; нагретый серум барана вместе с серумом морской свинки растворяет красные шарики последней.

² Zentralblatt für Bakteriologie, 1901, т. XXIX, стр. 175.

Этот пример ясно показывает, что в нормальных серумах анализ гемолитических явлений встречает большие затруднения.

Вот почему следовало бы производить опыты в этом направлении с помощью значительно более деятельных серумов, в которых можно было бы гораздо проще и точнее обнаружить оба вещества. Это и выполнил Бордэ, бывший в то время моим помощником; он описал легкий способ увеличить гемолитическую способность серумов.

Как было сказано выше, морские свинки, которым впрыскивают гусиную кровь в брюшную полость, резорбируют красные шарики ее; в то время как перитонеальная жидкость их не обнаруживает никакого гемолитического действия вне организма, экстракт их макрофагных органов хорошо растворяет красные шарики; кровяная же сыворотка большей частью вовсе неспособна на это.

Но если во второй или в третий раз впрыснуть гусиную кровь в брюшную полость той же свинке, то растворение красных шариков производится до известной степени в брюшной плазме, а кровяная сыворотка приобретает новые свойства: она соединяет красные шарики в комки, т. е. агглютинирует их и затем растворяет их вне организма.

Бордэ¹ показал, что впрыскивание крови одного вида позвоночных (млекопитающих или птиц) в брюшную полость или под кожу животного другого вида всегда вызывает в кровяной сыворотке последнего появление гемолизирующего вещества. Последнее вполне или почти вполне специфично, т. е. растворяет красные шарики того вида, от которого была взята впрыснутая кровь, а также, хотя в более слабой степени, красные шарики соседних видов. Таким образом, серум морской свинки, привитой кровью гуся, всего сильнее растворяет красные шарики гуся, но он обнаруживает также известную гемолизирующую способность и по отношению к красным шарикам некоторых других птиц. Это правило, очень точно установленное Бордэ, послужило исходной точкой большого числа исследований относительно

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 683.

гемолиза, между прочим, и тех, которые касаются промежуточного вещества нормальной крови.

Бордэ окончательно доказал тот основной факт, что кровяная сыворотка животных, подготовленных кровью чуждого вида, включает два отличных вещества, только совместно растворяющих красные шарики.

В этом случае двойственность растворяющего начала вне сомнения, обратна тому, как это было относительно некоторых нормальных серумов.

Всякий раз, когда гемолизирующая способность серума подготовленного животного была уничтожена нагреванием его до 55—56°, ее, наверно, можно вновь вызвать прибавлением небольшого количества нормального серума, неспособного самостоятельно растворять кровяные шарики.

Нагретый серум подготовленных животных совершенно теряет способность растворять соответствующие кровяные шарики; но он вполне сохраняет другое приобретенное им свойство — агглютинировать их. Красные шарики, соединенные в крупные скопления, хорошо видимые простым глазом, могут сохраняться в таком положении неопределенное время, если их оставить в том же подготовленном и нагретом серуме. Но как только к ним прибавить маленькое количество нормального серума (от множества различных видов позвоночных), тотчас наступает растворение красных шариков.

При этих условиях действуют два вещества, из которых одно находится в нагретом серуме подготовленного животного, а другое — в новом, ненагретом, серуме. Первое из этих веществ выдерживает не только температуру в 55—56°, но и не изменяется при нагревании до 60—65°. Оно соответствует промежуточному веществу Эрлиха. Бордэ¹ назвал его «substance sensibilisatrice».

Второе общераспространенное вещество находится в нормальных серумах. Оно разрушается при 55—56°. Вещество

¹ Между синонимами этого вещества, изменчивого под влиянием температуры, мы назовем гемолитичное антивещество, предохранительное, иммунизирующее вещество (Immunkörper Эрлиха), амбоцептор (Эрлих), филоцитаз (Мечников), дезмон (Лондон) и копула (Мюллер П.).

это — алексин Бухнера и Бордэ или дополнительный (complément) Эрлиха.

Легкость, с которой обнаруживается при гемолизе совместное действие двух веществ в серумах животных, привитых кровью чуждых видов, зависит от того, что во время подготовки организм животного производит большое количество промежуточного вещества (или substance sensibilisatrice). У новых же, не подготовленных животных часто бывает очень трудно обнаружить последнее. Бордэ установил, что серум животных, привитых несколько раз кровью чуждого вида, содержит почти такое же количество алексина, как и нормальный серум. Наоборот, промежуточное вещество развивается в очень большом количестве под влиянием прививок. Дунгерн¹ подтвердил это и прибавил тот интересный факт, что в серуме подготовленных животных промежуточное вещество находится в большом излишке. Прибавляя к этому серуму новую, негретую, кровь, он наблюдает гемолиз более чем в 30 раз деятельнее того, который обнаруживает один серум подготовленного животного.

Можно было предполагать, что промежуточное вещество (substance sensibilisatrice) есть то же, которое производит агглютинацию красных шариков. Но подробные исследования вполне показали разницу между этими двумя веществами, имеющими то общее свойство, что оба выдерживают нагревание до и выше 55—60°.

Установив совместное действие двух веществ при гемолизе, стали изучать внутренний механизм их деятельности. В этом отношении первое место должно быть отведено открытию Эрлиха и Моргенрота. Они нашли, что промежуточное вещество (sensibilisatrice) фиксируется на соответствующих красных шариках. Чтобы доказать это, нагревают до 56° серум, растворяющий красные шарики чуждых видов, чем уничтожают в нем эту способность. Так что когда к нему прибавить известное количество красных шариков, то последние не изменяются, хотя бы они и были агглютинированы.

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1900, № 20, стр. 677.

Достаточно центрифугировать эту смесь через несколько часов, чтобы отделить прозрачный серум от массы красных шариков. Первый оказывается вполне лишенным своего промежуточного вещества, т. е. он становится неспособным растворять красные шарики, несмотря на прибавление большого количества «дополнителей» (нового, негретого, серума).

Наоборот, красные шарики, фиксировавшие все промежуточное вещество, очень быстро растворяются, когда их ставят в соприкосновение с новым серумом, заключающим нужное количество дополнителя (или алексина). Этот основной опыт был подтвержден и повторен многими наблюдателями и стал классическим. Все признают, что промежуточное вещество (*sensibilisatrice*) фиксируется на красных шариках, никогда не растворяя их; это — окончательно установленный факт. Поэтому, вместо того чтобы обозначать разными синонимами то вещество серума, которое выдерживает нагревание до 56—65°, следовало бы раз навсегда называть его фиксирующим веществом, или прямо фиксатором. Название это кратко выражает основной характер вещества и не подает повода никакому недоразумению, как другие предложенные до сих пор названия (между прочим, филоцитаз — название, употребленное мной в некоторых моих предыдущих статьях).

Другой опыт Эрлиха и Моргенрота показал, что один дополнитель сам по себе не фиксируется на красных шариках. Новый, ненагретый, серум, точно так же, как и один только фиксатор, неспособный растворять красные шарики, смешивается с дефибринированной кровью. После центрифугации этой смеси легко убедиться в том, что всплывающая наверх жидкость несколько не потеряла своего дополнителя (алексина), в то время как красные шарики его несколько не приобрели, не фиксировали его.

Если вместо недейтельного серума взять такой, который способен растворять красные шарики, и, следовательно, заключает оба гемолитических вещества, и если его поставить в соприкосновение с соответствующими красными шариками при температуре между 0° и 3°, растворения не произойдет,

как показали это Эрлих и Моргенрот. При этих условиях хотя фиксатор и фиксируется на красных шариках, но алексин остается в растворе недействительным. Стоит, однако, перенести смесь в 30° температуру, для того чтобы гемолиз совершился очень быстро.

Из совокупности всех своих столь остроумных опытов Эрлих и Моргенрот заключают, что фиксатор обладает двумя различными сродствами: одним — к красным шарикам, а другим — к дополнителю. Из двух более сильное сродство выражено к красным шарикам, так как оно обнаруживается уже при очень низких температурах. Для соединения фиксатора с дополнителем, наоборот, необходимо действие гораздо более высокой температуры. Эрлих приходит к той концепции, что молекула фиксатора имеет две группировки, способные на химическое соединение, или две гаптофорные группы. Первая из этих групп соединяется с соответствующей молекулой красного шарика, обозначаемой им приемником (receptor); вторая группа соединяет фиксатор с молекулой дополнителя (complément), благодаря чему вводит последний в красный шарик. Чтобы облегчить понимание своей концепции, Эрлих и Моргенрот дают схему, которую мы считаем полезным воспроизвести здесь (фиг. 19). Они стараются установить, что комбинации фиксатора с красными шариками следуют закону определенных пропорций и что эти явления, следовательно, чисто химического порядка.

Концепция Бордэ не вполне вяжется с изложенной нами теорией. Ему никогда не удавалось убедиться в соединении фиксатора с дополнителем. Он скорее склонен думать, что фиксатор, удерживаемый кровяным шариком, вызывает в нем протравляющую способность, позволяющую ему поглощать алексин. Последний при этом соединяется со сделавшимся чувствительным красным шариком, как красящее вещество соединяется с протравленным элементом. Бордэ в этом объяснении опирается особенно на тот факт, что поглощение алексина ставшими чувствительными красными шариками не следует закону элементарных химических соединений, т. е. определенным пропорциям.

Н о л ф (Nolf) ¹ пытался определить роль обоих веществ при растворении красных шариков. Он вместе с Бордэ думает, что фиксатор в этом явлении играет ту же роль, как протрава при окрашивании. Прикрепляясь на красном шарике, фиксатор делает его более жадным к алексину, точно так же как протрава облегчает поглощение краски волокнами ткани.

При этих условиях алексин (*complément*), находящийся в большом количестве внутри красных шариков, производит на последние гидролизирующее действие, вызывающее диффузию гемоглобина и часто даже растворение стромы шариков.

Н о л ф сравнивает гемолитическое действие алексина с действием некоторых минеральных солей, как, например, хлористого аммония.

Он изучает различные свойства алексинов и находит, что они очень сходны с растворяющим действием некоторых солей. Даже особенность алексина оставаться недейтельным при температуре от 0° до 3° свойственна также хлористому аммонiu, который один из всех солей, изученных Н о л ф о м, не имеет никакого растворяющего действия при этих условиях. Но дальше этого Н о л ф у не удалось провести аналогию. Так, он не мог при помощи фиксатора вызвать чувствительность красных шариков к влиянию недейтельных количеств хлористого аммония или какой бы то ни было другой соли. Л о н д о н ² пытался определить новыми опытами образ действия обоих веществ при гемолизе. Он высказывается в пользу теории, по которой вещества эти входят в химическое сродство с красными шариками. Но собранные до сих пор факты не позволяют еще составить себе окончательное мнение относительно точного характера реакции, происходящей во время гемолиза. Это и неудивительно ввиду невозможности приготовить вполне чисто гемолитичные вещества.

Однако возможно допустить, что действие алексина входит в категорию явлений, вызываемых растворимыми фер-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 656.

² Архив биологических наук, 1901, т. VIII, стр. 281 и 323 (русское издание).

ментами. Бухнер¹ высказывается за аналогию этого вещества с диастазами (или энзимами). Бордэ², начиная с первых же своих работ о гемолизе, высказался также в пользу этого мнения. Эрлих и Моргеирот³ в своих двух первых мемуарах совершенно ясно выразили ту же мысль. «Мы не ошибаемся, — говорят они, — придавая аддменту (*complément*, алексину) характер пищеварительного фермента». В одной из своих последних статей⁴ он уже высказываются определение.

Однако мы имеем полное право поддерживать это мнение. Действительно, вещество, растворяющее красные шарики млекопитающих и только частью кровяные шарики птиц, имеет большое сходство с пищеварительными ферментами. Как было уже несколько раз упомянуто, оно очень чувствительно к действию высоких температур и совершенно разрушается нагреванием в течение часа при 55°. В этом отношении оно особенно приближается к макроцитазу макрофагных органов, также растворяющему красные шарики. Так как в организме макрофаги поглощают и переваривают красные шарики, то, очевидно, алексин есть не что иное, как макроцитаз, освобожденный из фагоцитов во время приготовления серумов.

Мы знаем, что лейкоциты заключают целый ряд растворимых ферментов, некоторые из которых освобождаются, как только кровь выходит из сосудов. Таким образом, плазмаз, или фермент фибрина, высвобождается из лейкоцитов и соединяется с фибриногеном для образования сгустка. Но это не единственный растворимый фермент лейкоцитарного происхождения. Уже довольно давно известно, что, помимо этого створаживающего фермента, лейкоциты заключают еще пищеварительные, мешающие свертыванию ферменты. Так, Росбах⁵ доказал присутствие амилаза в лейкоцитах

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1900, стр. 1193.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. XII, стр. 688 ; 1899, т. XIII, стр. 273.

³ Berliner klinische Wochenschrift, 1899, No 1 и 22, стр. 6 и 481.

⁴ Ibid., 1900, No 31, стр. 682.

⁵ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1890, стр. 389.

различных органов, например в миндалевидных железах. А р т ю с подтвердил это открытие, а З а б о л о т н ы й¹ дополнил его исследованиями явлений, происходящих в брюшной полости животных, которым он впрыскивал пшеничный или обыкновенный крахмал. Он наблюдал, что отдельные лейкоциты вскоре поглощают мелкие зерна крахмала, в то время как крупные зерна окружаются целым слоем фагоцитов. Он вместе с некоторыми другими авторами думает, что амилаз, найденный в дефибринированной крови, происходит из лейкоцитов.

Исследуя воспалительные процессы, Л е б е р² заметил, что гной вполне асептического гипопиона переваривает фибрин при 25° тепла и значительно разжижает желатину. А ш а л м³ подтвердил этот факт и привел еще несколько других интересных данных. Он исследовал растворимые ферменты гноя и, между прочим, гной, вызванный экспериментально впрыскиванием скипидарной эссенции. Помимо амилаза и фермента, разжижающего желатину, А ш а л м нашел в этом гною сапоназ (липаз), казеаз и фермент, приближающийся к трипсину. Он легко переваривает фибрин и действует также на свернутый яичный белок. В продуктах этого пищеварения А ш а л м нашел также пептон, но ему не всегда удавалось обнаружить лейцин и тирозин. Он никогда не наблюдал в гною ни сукраза, ни инулаза, ни эмульсина, ни лактаза. Наоборот, он находил большие количества оксидаза, что подтверждает открытие П о р т ь е⁴. Последний впервые доказал, что фермент этот, наблюдаемый в крови, в живом организме находится в лейкоцитах.

Он установил многочисленными опытами, выполненными относительно самых разнообразных представителей всего животного царства, тот существенный факт, что окисляющие ферменты, находимые во многих органах или в кровяной жидкости, удаленной из организма, в действительности вы-

¹ Русский архив патологии и т. д., 1900, т. IV, стр. 402.

² Die Entstehung der Entzündung, Leipzig, 1891, стр. 508.

³ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1899, стр. 568.

⁴ Les oxydases dans la série animale, Paris, 1897.

свобождаются из лейкоцитов после того, как последние повреждаются или разрушаются. В этом отношении, следовательно, существует большое сходство с ферментом фибрина.

Чтобы пополнить уже значительное число найденных лейкоцитарных ферментов, я упомяну еще растворимый фермент, мешающий свертыванию. Он был найден Делезеном, который вполне доказательно установил его действие.

Все эти данные поощряют меня настаивать на том, что алексин есть также один из многочисленных растворимых и внутрилейкоцитарных ферментов и что он переходит в жидкости организма только вследствие разрыва или повреждения фагоцитов.

Нолф (1. с.) недавно высказался против этого мнения, что заставляет нас прежде всего рассмотреть его доводы.

Во-первых, он основывается на аналогиях между растворением красных шариков серумами и некоторыми солями. Но не следует забывать, что гемолиз представляет только один из многочисленных примеров действия алексинов. Красные шарики наиболее хрупкие из организованных элементов и легко растворяются под различными влияниями (умеренного нагревания, воды, солей и т. д.). Но большое число других клеток, как белые кровяные шарики, семенные тела, низшие организмы, гораздо лучше выдерживают действие солей и, несмотря на это, очень сильно подвержены вредному влиянию алексинов. Нолф имеет в виду преимущественно те опыты, в которых после продолжительного соприкосновения деятельных серумов с красными шариками он безуспешно искал в них пептонной реакции. Он приготовлял свои смеси в закупоренных трубках или колбах, которые он ставил на 24—48 часов или даже на целые недели в термостат при 37°. При этих условиях гемоглобин превращался в метгемоглобин, но пептоны никогда не появлялись. Из этого Нолф заключает, что «алексины, без сомнения, не обнаруживают ни малейшей пептонизирующей деятельности по отношению к белковым веществам кровяных шариков» (1. с., стр. 672).

Против этого заключения следует возразить, что пептон есть не единственный продукт переваривания белковых ве-

ществ растворимыми ферментами. При иных условиях химическое разложение идет дальше, при других — оно останавливается раньше. Так, в человеческой моче, заключающей пепсин, никогда не получают пептоиной реакции с фибрином; переваривание последнего идет только до стадии протальбумоза. Но пепсин мочи, фиксированный на хлопьях нагретого фибрина и подвергнутый перевариванию в подкисленной воде, разлагается дальше и в виде конечных продуктов дает дейтероальбуминоз и пептон¹.

В опытах же Нолфа переваривание должно было остановиться очень скоро, так как алексии весьма быстро ослабевает при 37°. Исследователям, производившим опыты с гемолитическими серумами, хорошо известно, что даже при низкой температуре алексии может перестать действовать уже через 24 часа.

Мы упомянули выше, что Нолф, поскольку касается фиксатора, напрасно пытался провести параллель между гемолизом, произведенным солями, и серумами. Он не мог относительно солей найти ничего сравнимого с этим действием, в то время как переваривание растворимыми ферментами представляет бесспорные аналогии с гемолизом. Я припомню открытие энтерокиназа, растворимого фермента пищеварительного сока собаки, значительно стимулирующего действие ферментов поджелудочной железы, а именно трипсина. Это заключение вполне подтверждается новыми исследованиями Делезена, сообщенными им на Международном конгрессе в Турине, в сентябре 1901 г.

В III главе было уже сказано, что мы имеем полное право сравнивать действие энтерокиназа кишечного сока с действием фиксатора гемолитического серума. Самостоятельно энтерокиназ не действует как растворимый фермент, но он фиксируется на фибрине и поразительно облегчает действие трипсина. Энтерокиназ выполняет ту же роль в поджелудочном пищеварении, как фиксатор в растворении красных шариков.

¹ Stadelmann, Zeitschrift für Biologie, 1887, т. XXIV, стр. 226; 1888, т. XXV, стр. 208. Pateila, Anali universali di medicina chirurgica, 1887. По Huppert Analyse des Harns, 1898, стр. 599.

Аналогия между резорбированием организованных элементов и кишечным пищеварением распространяется еще дальше. При впрыскивании крови чуждого вида под кожу или в брюшную полость различных животных кровяная сыворотка последних становится гемолитичной относительно красных шариков этого чуждого вида. Растворение их производится алексинном серума, деятельность которого очень усилилась вследствие присутствия большого количества специфического фиксатора. Тот же фиксатор появляется в жидкостях животных, которым вместо впрыскивания крови просто дают ее пить; факт этот был установлен Метальниковым¹.

Другой факт, говорящий в пользу тесного родства между фиксатором и энтерокиназом, заключается в присутствии обоих в лимфатических органах. Так, фиксаторы, облегчающие растворение красных шариков, находятся в мезентериальных железах. И энтерокиназ, как нашел Делезен, находится не только в кишечном соке, но и в пейеровых бляшках, в солитарных и в мезентериальных железах, в лейкоцитах экссудата и крови.

Опираясь на все эти данные, мы имеем полное право считать, что гемолитичное вещество кровяных сывороток включает два растворимых фермента, из которых один — алексин — соответствует трипсину, а другой — фиксатор — сходен с энтерокиназом. Алексин, природа которого начинает определеннее выясняться, следовало бы называть цитазом, или клеточным ферментом. К этой категории относится цитаз макрофагных органов — макроцитаз. По опытам Тарасевича он также действует сильнее, если к нему прибавить фиксатор, находящийся в серуме подготовленных животных, нагретом до 56°.

Уже было сказано, что при жизни животного макроцитаз остается локализованным в фагоцитах органов и крови. Так, когда впрыскивают кровь гуся в брюшную полость морской свинки, красные шарики перевариваются внутри макрофагов, а не в жидкости перитонеального экссудата. Когда ту

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1901, т. XXIX, стр. 531.

же кровь впрыскивают во второй или в третий раз, то замечают, что известное количество красных шариков становится проницаемым и выпускает свой гемоглобин, переходящий в экссудативную жидкость. От них остается одна оболочка и ядро. Последние тотчас поглощаются макрофагами, деятельность которых при этом значительно возбуждена. Вместо того, чтобы выпускать маленькие отростки, как после первого впрыскивания крови, фагоциты эти двигаются, как настоящие амебы. Они выдвигают широкие псевдоподии, которыми обволакивают как остатки, так и еще целые красные шарики¹ (фиг. 20).

При этих условиях несомненно, что макроцитаз должен находиться также и в брюшной плазме. Но легко доказать, что фермент этот не предсуществовал в ней, а что он высвободился из лейкоцитов при фаголизе. Вследствие внезапного впрыскивания чуждой крови фагоциты брюшной лимфы сгущаются, становятся неподвижными и на некоторое время теряют свою фагоцитарную способность. Только через более или менее продолжительное время фагоциты оправляются от фаголиза, притекают в большом количестве в брюшную полость и проявляют свою фагоцитарную деятельность.

Если выделение в окружающую жидкость внутрилейкоцитарного фермента действительно зависит от повреждения фагоцитов, т. е. от фаголиза, то стоит устранить его, чтобы предупредить растворение красных шариков в экссудативной жидкости. Для этого достаточно подготовить морских свинок (уже несколько раз привитых гусяной кровью) впрыскиванием свежего бульона, физиологической воды или угольной кислоты в брюшную полость за день до окончательного опыта. Это впрыскивание сначала вызывает фаголиз, за которым следует обильное выхождение лейкоцитов.

Когда на следующий день вводят таким образом в подготовленную брюшную полость известное количество красных шариков гуся (освобожденных от серума центрифуга-

¹ Савченко (Русский архив патологии и т. д., 1901, т. XI, стр. 455) наблюдал, что лейкоциты, поглотив специфического фиксатора, приобретают способность необыкновенно быстро поглощать красные шарики. Тарасевич подтвердил этот факт.

цией), то фаголиз больше не наступает вовсе или же только в очень слабой степени и весьма кратковременно.

Действительно, при этих условиях растворение красных шариков перитонеальной жидкостью сводится к самым минимальным размерам. Наоборот, наблюдается необыкновенно сильное и быстрое поглощение красных шариков макрофагами. Для того чтобы опыт удался, надо впрыскивать гусиную кровь, нагретую приблизительно до 37°.

Даже если ввести красные шарики гуся не в брюшную полость морской свинки, уже несколько раз привитой гусиной кровью, а в ее подкожную клетчатку, то и тогда можно помешать внеклеточному растворению красных шариков, наблюдаемому, как было выше сказано, у новых морских свинок.

Так как при этом серум гуся, смешанный с его шариками, способствует гемолизу, то его следует устранить центрифугацией дефибринированной гусиной крови и обмыванием шариков физиологической водой.

Совокупность приведенных факторов вполне доказывает, что фагоциты действительно служат источником гемолитического фермента.

Макроцитаз остается внутри этих клеток, пока они нормальны; но как только они повреждены внезапным впрыскиванием посторонних веществ в брюшную полость, часть макроцитазы высвобождается и действует на красные шарики, как бы это было вне организма.

Так как только что изложенное заключение имеет основное значение в вопросе резорбирования и иммунитета, то его следует обставить как можно большим количеством доводов. Поэтому считаю нужным обратить внимание читателя еще на другой пример резорбирования организованных элементов.

Мы уже говорили выше о резорбировании семенных тел в брюшной полости и о роли макрофагов при этом. Вследствие их резорбирования, точно так же как и вследствие резорбирования красных шариков, организм приобретает новые свойства того же разряда. Как Л а н д ш т е й н е р¹, так

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1899, стр. 549.

и я сам¹ могли убедиться в том, что кровяная сыворотка и брюшинная жидкость животных, привитых семенными телами быка, кролика и человека, становятся спермотоксичными, т. е. делают неподвижными и убивают соответственные семенные тела.

Наоборот, жидкости эти никогда не приобретают способности даже отчасти растворять их.

Исчезновение и окончательное растворение семенных тел происходят только внутри фагоцитов, почти исключительно в макрофагах.

Мокстер² доказал, что спермотоксин, появляющийся в серуме подготовленных животных, состоит из двух веществ, соответствующих тем, которые наблюдаются в гемолитических серумах. Это — макроцитаз (алексин, complément) и фиксатор (substance intermédiaire, sensibilisatrice). По его мнению, они тождественны с веществами, растворяющими красные кровяные шарики.

Мы не станем долго останавливаться на этом вопросе и ограничимся утверждением того, что действительно один и тот же макроцитаз растворяет красные шарики и останавливает семенные тела у одного и того же вида, как это было показано и развито в статьях Бордэ. Наоборот, мнение Мокстера относительно тождественности фиксаторов в обоих случаях недопустимо. Они различны, как я пытался доказать это в одной из своих статей³ и как следует по общему правилу специфичности фиксаторов.

Но в настоящую минуту нас особенно интересует, где находятся и как действуют в живом организме оба составных вещества спермотоксина. Этот вопрос был подробно изучен Метальниковым⁴. Я следил за его опытами и поэтому, представляя здесь главные выводы его, я вполне ручаюсь за их точность.

Добытый Метальниковым спермотоксин отличается от рассмотренных нами до сих пор гемотоксинов тем, что он

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 738.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900, стр. 61.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 369.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 577.

развивается не вследствие впрыскивания клеточных элементов чуждого вида, но сперматозоидов того же самого вида морской свинки. Здесь, следовательно, мы имеем дело с так называемым аутоспермотоксином.

Серум нормальной свинки действует очень слабо на семенные тела этого вида и они остаются подвижными в течение нескольких часов под его влиянием. Но когда морской свинке сделать одну или несколько прививок сперматозоидами ее родичей, то ее серум и брюшная лимфа становятся явно токсичными и уже через несколько минут останавливают движения семенных тел. Серум таким образом подготовленных самцов морской свинки приобретает это ядовитое свойство не только по отношению других самцов морской свинки, но также и против собственных семенных тел. Он становится, следовательно, явно спермотоксичным.

Если бы спермотоксин был распределен в плазме и других жидкостях организма морской свинки, доставляющей его, то он должен был бы останавливать семенные тела, заключенные в половых органах. Но опыт показывает как раз обратное. Если у морской свинки, серум которой *in vitro* очень аутоспермотоксичен, удалить половые органы, то в эпидидимисе находят большое количество совершенно живых семенных тел, очень долго сохраняющих подвижность в физиологической воде. Итак, макроцитаз не проник до сперматозоидов в живом организме; следовательно, он не находился в плазме.

Привьем морской свинке, серум которой сильно аутоспермотоксичен, семенные тела частью в подкожную клетчатку, а частью в брюшную полость. В первой области образуется мягкий отек, наполненный просочившейся жидкостью, в которой совершенно живые семенные тела сохраняют подвижность в течение двух часов.

В перитонеальной же жидкости те же семенные тела становятся неподвижными уже через несколько минут. Эта значительная разница объясняется тем, что в то время, как под кожей вовсе или почти нет предсуществующих лейкоцитов, они изобилуют в брюшной полости. Поврежденные вследствие впрыскивания в нее семенных тел фагоциты выпус-

кают часть своего макроцитаза, достаточную для остановки движений семенных тел. Но когда Метальников сначала впрыскивал в брюшную полость своих аутоспермотоксичных морских свинок физиологическую воду и только на другой день — семенные тела, то последние оставались подвижными более часа. При этом фаголиз очень незначителен и скоро проходящий; за ним вскоре наступает наплыв лейкоцитов, быстро поглощающих семенные тела. Многие из последних поедаются живыми: в то время как головка их уже находится в макрофаге, жгутик еще торчит наружу, быстро двигаясь.

Все эти опыты вполне доказывают, что при нормальных условиях макроцитаз остается внутри фагоцитов и освобождается из них только во время фаголиза или при свертывании удаленной из организма крови. Но происходит ли то же самое относительно фиксатора?

Легко доказать, что этот второй растворимый фермент находится в плазме живого организма. Было уже сказано, что семенные тела морской свинки, серум которой очень аутоспермотоксичен, долго остаются живыми в физиологическом растворе поваренной соли. Но, если мы вне организма смешаем их с серумом новой свинки, они остаются подвижными только непродолжительное время (в течение 10—20 минут); семенные же тела нормальной свинки живут в том же серуме в течение нескольких часов. Разница эта объясняется тем, что сперматозоиды аутоспермотоксичной свинки хотя и подвижны, но при жизни животного всосали фиксатор. Последний находился в жидкостях и потому мог проникнуть в мужские половые органы. Здесь семенные тела насытились им и, перенесенные в богатый макроцитазом серум новой свинки, они очень быстро потеряли подвижность. Семенные же тела, служащие свидетелями, не насыщенные фиксатором, могли долго жить в том же серуме.

Так как макроцитаз остается фиксированным в фагоцитах, то нельзя сомневаться в его происхождении, он вырабатывается этими самыми клетками. Но откуда происходит в жидкостях свободный фиксатор, который именно и есть вещество, развивающееся в таком большом количестве у под-

готовленных животных? Нелегко точно ответить на этот вопрос. Однако существует много данных, также указывающих на его фагоцитарное происхождение.

Мы уже знаем, что серум новых животных заключает мало, а иногда и вовсе не содержит фиксатора. Последний появляется в избылии только вследствие резорбирования соответственных элементов — красных шариков или семенных тел. Как мы сказали, это резорбирование почти исключительно производится макрофагами. И фиксатор не образуется как раз в тех случаях, когда красные шарики, впрыснутые в брюшную полость того же вида, непосредственно переходят в лимфу, не будучи поврежденными или (за редкими исключениями) поглощенными фагоцитами. Когда красные шарики гуся, впрыснутые с дефибринированной кровью под кожу морской свинки, претерпевают частичное растворение в жидкости экссудата, где фагоцитоз ограниченнее, чем в брюшной полости, то производство фиксатора слабо. После впрыскивания той же гусиной крови в брюшную полость морской свинки, где наступает полный фагоцитоз, фиксатор развивается обильнее. Во всех этих случаях, следовательно, существует постоянное соотношение между фагоцитозом и производством фиксатора. Так как последний облегчает доступ цитаза к клеткам и так как резорбирование их производится преимущественно макрофагами, то неизбежно вывести заключение, что фиксатор есть второй фагоцитарный фермент, в избылии развивающийся во время внутриклеточного пищеварения. Только вместо того, чтобы оставаться внутри фагоцитов, фиксатор частью выделяется ими наружу. Он переходит в плазму крови и других жидкостей и наконец исчезает из организма, будучи, вероятно, удален выделительными органами.

У беспозвоночных, у которых, как мы видели, посторонние красные шарики также резорбируются внутри фагоцитов, никогда не удавалось наблюдать гемолитического свойства кровяной жидкости, даже после повторных прививок. Из этого следует заключить, что у этих животных количества фиксатора хватает только для растворения красных шариков внутри фагоцитов. Начиная с рыб (припомним пример

резорбирования красных шариков морской свинки в организме золотой рыбки), производство фиксатора становится гораздо обильнее и фермент этот легко обнаруживает свое действие вне организма.

Это перепроизводство фермента, действующего при фагоцитарном резорбировании, сходно с переходом в кровь и в мочу известных пищеварительных ферментов, амилаза и пепсина у человека и собаки, как это было упомянуто в предыдущей главе.

Одним из лучших доводов в пользу излагаемого нами положения служит разбор явлений, происходящих относительно аутоспермотоксических серумов морской свинки.

Идея аутоксина впервые была высказана Эрлихом в его статьях, напечатанных в сотрудничестве с Моргенротом и приведенных уже несколько раз.

Эрлих поставил себе вопрос, способен ли организм, резорбирующий красные шарики уже не другого, а своего собственного вида, производить гемолитические вещества? Чтобы ответить на это, он впрыскивал козью кровь той же козе, от которой она была взята, или другой козе же. При этих условиях Эрлих и Моргенроту¹ удалось добыть изотоксичный серум, т. е. такой, который растворял кровяные шарики других коз, чем та, которая была подготовлена впрыскиваниями крови и которая доставляла серум. Но для этого им приходилось впрыскивать не цельную кровь, а смешанную с водой. Цельные красные шарики легко переходят в систему кровообращения животного того же вида, не будучи затронутыми фагоцитами.

Наоборот, поврежденные и отчасти растворенные водой шарики легко захватываются и перевариваются фагоцитами.

Опыты же Бордэ показали, что строма красных шариков достаточна для производства фиксатора, в то время как гемоглобин не вызывает развития этого фермента в организме. Так как стромы кровяных шариков, впрыснутых со смесью крови и воды, должны хорошо перевариваться мак-

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1900, стр. 453.

рофагами, то они, понятно, могут служить для выработки фиксатора.

Резорбирование приведенных в пример красных шариков и семенных тел может служить схемой для явлений резорбирования организованных элементов вообще. Процессы, следующие за введением в организм клеток чуждых видов, всегда носят один и тот же характер, а именно: наступает воспалительная реакция с преобладающим вмешательством макрофагов; внутриклеточное переваривание внесенных элементов; перепроизводство и выделение фиксатора. В то время как макроцитаз всегда один и тот же у одного вида, фиксаторы, наоборот, различны и специфичны.

Помимо описанных нами гемо- и спермофиксаторов, впрыскиванием соответственных клеточных элементов можно получить лейкоцитные, почечные, печеночные, мерцательные фиксаторы и т. д. В нашу программу не входит разработка этого вопроса¹. Мы должны были только остановиться на тех сторонах резорбирования клеток, которые близко касаются задачи иммунитета. В следующей главе нам, впрочем, придется еще раз вернуться к некоторым пунктам, относящимся к явлениям резорбирования.

¹ Общий очерк современного положения вопроса клеточных ядов или цитотоксинов был изложен мной в *Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1901, 15 janvier, стр. 1.

ГЛАВА V

РЕЗОРБИРОВАНИЕ БЕЛКОВЫХ ЖИДКОСТЕЙ

Рассасывание белковых жидкостей. — Осаждающие вещества кровяной сыворотки (precipitines), появляющиеся вследствие резорбирования серумов и молока. — Рассасывание желатины. — Лейкоцитарное происхождение фермента, переваривающего желатину. — Антиэнзимы. — Антиствораживающее вещество. — Антицитотоксины. — Антигемотоксичные серумы. — Их две составные части: антицитази антификсатор. — Действие антицитаза. — Антиспермотоксины. — Происхождение антицитотоксинов. — Теория Э р л и х а относительно этого вопроса. — Происхождение антигемотоксина. — Происхождение антиспермотоксина. — Производство этих противовеществ кастрированными самцами. — Антиспермофиксатор, полученный при устранении семенных тел. — Распределение спермотоксина и антиспермотоксина в организме.

В начале предыдущей главы было сказано, что различные жидкости, даже наиболее сложные с точки зрения химического состава, легко поглощаются тканями и употребляются организмом без вмешательства пищеварительных соков кишечного канала.

Теперь мы должны рассмотреть явления, происходящие при этом, и постараться выяснить механизм резорбирования жидкостей в животном организме.

Выше уже мы привели пример кровяной сыворотки, молока и яичного белка, легко потребляемых организмом при впрыскивании их в брюшную полость или под кожу. Постоянно получающееся в результате впрыскивания этих веществ изменение свойств крови служит явным доказательством того, что они перерабатываются, перевариваются тканями. В работе, сделанной в Пастеровском институте,

Ф. Чистович¹ первый показал, что резорбирование угриной и лошадиной сыворотки организмом кролика вызывает в его крови способность производить специфические осадки. Кровяная сыворотка кроликов, привитых против ядовитого серума угря, дает осадок в смеси с угриной сывороткой; сыворотка кроликов, привитых лошадиной кровью, дает подобный же осадок при прибавлении к ней лошадиного серума и т. д. Это свойство было с тех пор подтверждено и изучено несколькими наблюдателями, которые, кроме того, применили его для определения человеческой крови в судебно-медицинских исследованиях².

Со своей стороны, Бордэ³ открыл, что впрыскивание коровьего молока в брюшную полость кролика дает его кровяной сыворотке свойство образовать осадки исключительно в смеси с коровьим молоком. Этот осадок очень напоминает створаживание казеина, что, однако, не дает нам права отождествлять это осаждающее начало с сычужным ферментом. Приведенный факт был подтвержден относительно молока нескольких других видов, и Шютце⁴ (в Берлинском институте) пробует применить его для распознавания молока различных животных.

В том же направлении исследовали осаждающие вещества (*précipitines*), искусственно вызванные в крови впрыскиванием в нее яичного белка и других белковых веществ.

Лекленш и Валлэ⁵ подготовили животных, серум которых дает осадок в смеси с белком мочи.

Осаждающиеся вещества служат более чувствительными биологическими реактивами, чем все чисто химические реактивы. Эти специфические вещества кровяной сыворотки относятся к области растворимых ферментов и приближаются

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XXXIII, стр. 413.

² Deutsche Comptes rendus du XIII Congrès International de médecine de Paris, Centralblatt für Bakteriologie, 1901, т. XXIX. Uhlenhuth Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900, 7. Fev. Wassermann u. Schütze, Berliner klinische Wochenschrift, 1901, 18/11, стр. 187.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 240.

⁴ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVI, стр. 5.

⁵ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1901.

скорее к фиксаторам (fixateurs), чем к цитазам. В самом деле, они хорошо выдерживают нагревание при 56° и действие их постепенно ослабевают, начиная с 60° , и уничтожается только при температуре выше 70° .

Аналогичный растворимый фермент был обнаружен в кровяной сыворотке животных, которым впрыскивали желатину.

Делезен¹ изучил этот вопрос в своей лаборатории Пастеровского института, и мы обязаны ему наиболее существенными и полными данными относительно резорбирования желатины. Серум нормальных животных только слабо, а иногда даже вовсе не разжижает желатины. Но если ее несколько раз привить животному, то его серум становится гораздо действительнее, подобно тому, как по отношению к клеточным элементам и целому ряду жидкостей. Не осаждаюсь, желатина просто растворяется и больше не твердеет при охлаждении. Вызывающий это действие фермент серума приближается к осаждающим веществам тем, что он хорошо выдерживает 56° и разрушается только при 60° . Он действует, как трипсины, в слегка щелочной, нейтральной или слабокислой среде; но всего лучше в слабощелочной среде.

Вопрос, наиболее интересующий нас, касается происхождения фермента, переваривающего желатину. Впрыскивание нескольких кубических сантиметров 10% раствора последней в брюшную полость лабораторных животных вызывает через несколько часов сильный лейкоцитоз в перитонеальной жидкости. В громадном скоплении лейкоцитов микрофаги многочисленнее макрофагов.

Незначительное прибавление раствора нейтрального эрлиховского красного вещества к висячей капле перитонеального экссудата почти тотчас обнаруживает резкую окраску многочисленных вакуолей внутри обоих видов лейкоцитов. Поэтому очевидно, что желатина вызывает сильную положительную химиотаксию, подвижных фагоцитов и что она поглощается ими. Этот пример доказывает нам, что фагоциты схватывают не только твердые тела, как разные клеточные элементы, окрашенные зерна и т. д., но что они

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1900, стр. 51.

могут также всасывать жидкости, попавшие в ткани и в полости организма.

Данные Делезена очень точно выясняют роль подвижных фагоцитов в переваривании желатины. Наилучшие результаты относительно этого он получил на собаке. Как известно, у этого животного весьма легко вызвать асептический экссудат, очень богатый лейкоцитами. Освобожденный от серума и промытый физиологическим раствором, он дает в той же физиологической жидкости экстракт, легко переваривающий желатину. Но если вызвать экссудат у собаки, предварительно подготовленной несколькими впрыскиваниями желатины, того же промывания, мы получаем лейкоциты, экстракт которых гораздо сильнее переваривает ее. Эта переваривающая способность лейкоцитов подготовленной собаки иногда в пять раз больше, чем у нормальной. В этом примере мы, следовательно, имеем несомненно приобретенную способность переваривания, указывающую на значительное усиление фагоцитарной деятельности.

У подготовленных собак способность переваривания лейкоцитов гораздо сильнее, чем кровяного серума. Это показывает, что источником растворимого фермента служат именно фагоциты.

Результаты изложенных исследований будут нам крайне полезны при изучении иммунитета в строгом смысле слова.

Уже давно пробовали сблизить растворимые ферменты, диастазы и энзимы с белковыми веществами.

Ненцкий и г-жа Зибер¹ придерживаются этого мнения в своих новых исследованиях химического состава пепсина. Во всяком случае обе категории этих веществ имеют то общее свойство, что после всасывания их организмом в крови появляются противоположные им ферменты. Как впрыскивание в ткани или полости тела молока, яичного белка, серума и т. д. вызывает специфические осадки, так впрыскивание известных энзимов вызывает в организме образование антиэнзимов, или антидиастазов.

¹ Zeitschrift für physiologische Chemie, 1901, т. XXXII, стр. 291.

Уже давно было известно, что кровяная сыворотка многих животных мешает действию некоторых энзимов. Так, Рёден установил, что серум нормальной лошади замедляет или даже вполне задерживает створаживание молока. Часто также наблюдали, что нормальный серум более или менее мешает перевариванию белковых веществ трипсином.

Но только позднее стали готовить антиэнзимы, впрыскивая животным для этого соответствующие энзимы.

Так, Гильдебрандту¹ удалось получить энтиэмульсин в крови кролика, которому он в несколько приемов впрыскивал эмульсин. Ферми и Пермossi² приготовили антитрипсин. Дунгерн³ добыл антидиастаз против протеолитического энзима некоторых бактерий. Но из всех антиэнзимов, несомненно, всего лучше изучен антисычужовый, добытый независимо Моргенротом⁴ и Брио⁵. Первый впрыскивал козе возрастающие дозы сычужового фермента и точными сравнительными исследованиями установил появление и возрастание антисычужового фермента в кровяной сыворотке. Коза, давшая наилучший результат, перестала производить антисычужовый фермент, и никакими средствами нельзя было поднять это производство выше известной границы.

Брио добыл антисычужовый фермент у кроликов, которым он впрыскивал сычужовый в несколько приемов. Он убедился в том, что антисычужовый фермент лошадиного серума не диализирует и осаждается алкоголем и некоторыми солями. Так же как осаждающее вещество (precipitin) и как диастаз, переваривающий желатину, он отлично выдерживает нагревание до 55—56° и даже 58° несколько не действует на него. Но нагревание до 60° становится вредным, и после трехчасового действия 62° серум вполне теряет свойство ме-

¹ Virchow's Archiv, 1863, т. CXXXI, стр. 32.

² Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 83.

³ Münchener medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 15, août.

⁴ Zentralblatt für Bakteriologie, 1879, т. XXVI, стр. 349 и 1900, т. XXVII, стр. 721.

⁵ Études sur la présure et l'antiprésure, Sceaux; 1900. Thèse de la faculté des sciences de Paris, № 4.

шать створаживанию казеина сычуговым ферментом. Моргенрот и Брио оба допускают, что антисычуговый фермент непосредственно нейтрализует сычуговый фермент.

Клеточные яды животного происхождения, или цитотоксины, о которых шла речь в предыдущей главе, также могут вызвать образование специфических противоядий или антицитотоксинов. Изучение последних представляет величайший интерес для тех, кого занимает вопрос иммунитета с общей точки зрения. Открытие антицитотоксинов было впервые сделано по поводу изучения ядовитого действия угриного серума. Камюс и Глей¹ и независимо от них Коссель² показали, что животные, привитые возрастающими дозами угриного серума, приобретают антитоксическое свойство, защищающее их кровяные шарики от гемолитического действия рыбьего или угриного ядов. Ф. Чистович³ не только подтвердил это открытие, но прибавил к нему новые и интересные данные.

Смешивая вне организма антитоксическую сыворотку с красными кровяными шариками вида, доставляющего эту сыворотку, и прибавляя к ним гемолитический угриный серум, мы видим, что красные кровяные шарики вовсе не разрушаются. В пробирках же, служащих свидетелями, где антитоксический серум заменен нормальным серумом того же вида, красные кровяные шарики под влиянием ядовитого угриного серума очень быстро растворяются. У животных (кроликов), привитых угриной сывороткой, не только кровь приобретает антитоксическую способность, но даже красные кровяные шарики становятся более или менее нечувствительными к яду угриного серума. Когда освобождают красные кровяные шарики от серума кролика, привитого угриной сывороткой, и когда к ним прибавляют угриного яда, они часто не растворяются. Однако, судя по опытам Чистовича, не существует прямой связи между этой приобретенной невосприимчивостью красных кровяных шариков и антитоксичной способностью крови. Иногда даже наблюдается

¹ Archives Internationales de Pharmacodynamie, 1898, III et IV.

² Berliner klinische Wochenschrift, 1898, № 7.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 406.

известного рода антагонизм между обоими свойствами, т. е. красные кровяные шарики кролика, серум которого сильно антитоксичен, могут быть очень чувствительными к действию угриного яда и наоборот.

Токсическое действие угриного серума на красные кровяные шарики большинства позвоночных является естественным свойством, не требующим никакой подготовки. Наоборот, антитоксическое действие против угриного яда развивается только в результате впрыскивания животным возрастающих доз угриного яда. Однако существуют также естественные антитоксины в крови неподготовленного человека или животных; они противодействуют клеточным ядам (цитотоксинам), очень распространенным в крови многих видов животных.

Безредка¹ установил, что кровяная сыворотка человека и многих позвоночных включает вещество, мешающее растворению красных кровяных шариков под влиянием серумов чуждых видов. Для обнаружения этих антитоксинов надо нагреть серум до 56° и прибавить к нему красные кровяные шарики его же вида и гемолитический серум чуждого вида. При этих условиях красные кровяные шарики не растворяются, в то время как прибавление одного гемолитического серума неизбежно вызывает растворение их.

Но рядом с этими естественными антигемолизинами наблюдается множество искусственных антигемолизинов, т. е. антитоксинов. Бордэ² первый обратил внимание на этот факт, имеющий громадный общий интерес. Он сначала впрыскивал кролику сильно гемолитичный для него серум курицы. Позднее Бордэ³ добыл сыворотку против искусственного гемотоксина. Серум морских свинок безвреден для красных шариков кролика. Но если морской свинке несколько раз привить кровь кролика, то серум первой очень сильно растворяет кроличьи красные кровяные шарики. Чтобы помешать этому растворению, стоит несколько раз привить

¹ Annales de l'Institut Pasteur, т. XV, 1901.

² Annales de l'Institut Pasteur, т. XIII, 1899, стр. 285.

³ Annales de l'Institut Pasteur, т. XIV, 1900, стр. 270.

кролику гемотоксичный серум подготовленной свинки. Тогда его кровяная сыворотка становится очень антигемотоксичной и отлично защищает кровяные шарики кролика против растворяющего действия серума морской свинки.

В нормальных гемолитичных сыворотках, каковы угриная и куриная, не удалось обнаружить присутствия двух, действующих совместно веществ.

Наоборот, в серумах животных, которым была привита кровь чуждого вида, легко обнаружить (как это было изложено в предыдущей главе) оба составных элемента: цитаза (алексин, *complément*) и фиксирующее вещество (*ambosero-tor* Эрлиха, *substance sensibilisatrice* Бордэ). Вот почему гораздо больший интерес представляет изучение антигемотоксинов, добытых против искусственных гемотоксинов. В этом случае растворению красных кровяных шариков может помешать или антитоксическое действие, направленное против цитаза, или же нейтрализация фиксирующего вещества (так как для растворения красных кровяных шариков необходимо совместное действие обоих). Поэтому Бордэ поставил вопрос: действует ли добытый им серум кролика против цитаза, или против фиксирующего вещества, или против обоих одновременно?

Прежде чем ответить на этот вопрос, пришлось выяснить некоторые основные свойства искусственных антигемотоксических сывороток. Одно из главных заключается в выносливости их к высоким температурам: они выдерживают 56—60° и даже при 70°, по крайней мере отчасти, сохраняют свои основные свойства.

В этом отношении антигемотоксин не походит на цитаз, а приближается к осаждающим, фиксирующим и агглютинирующим веществам.

В высшей степени тщательные опыты Бордэ показали, что серум кролика, подготовленного прививками специфического гемотоксичного серума морской свинки, заключает два вещества: антификсирующее и антицитаз. Но, в то время как последний находится в избытке, антификсатора очень мало. Бордэ следующим образом пришел к этому результату. Чтобы помешать растворению красных кровяных

шариков кролика в гемотоксичном серуме морской свинки, ему пришлось прибавлять значительное количество (в 10—20 раз больше, чем гемотоксичного) антитоксичного серума. Но, будучи нагретым до 55° , последний действовал в гораздо меньшей дозе. Так, достаточно было прибавить только втрое и даже вдвое больше антитоксичного серума, чем гемотоксичного, для того чтобы помешать растворению кровяных шариков: как мы уже знаем, нагревание до 55° уничтожает цитаз, который должен был находиться в антитоксичной крови кролика. Этот цитаз не в состоянии растворить красные кровяные шарики того же вида; но, будучи прибавленным к фиксатору гемотоксичного серума морской свинки, он (т. е. цитаз серума кролика) очень хорошо растворяет их. Отсюда следует, что гемотоксичный серум морской свинки должен заключать достаточное количество фиксатора, чтобы допустить растворение красных кровяных шариков цитазом кроличьего серума. Этот антитоксичный серум, который только в больших дозах может помешать гемолизу, заключает, следовательно, мало антификсирующего вещества. Нагревание до 55° уничтожает цитаз кролика; вследствие этого смесь антитоксичного кроличьего серума и гемотоксичного серума свинки, растворявшего раньше кровяные шарики кролика, больше не разрушает их. Происходит это оттого, что свободный фиксатор, находившийся в смеси, не встречал свободного цитаза: у кролика последний был разрушен нагреванием, а у свинки он был нейтрализован антитоксичным серумом. Приведенный опыт, следовательно, показывает, что антитоксичная сыворотка заключает специфический антицитаз. Последний может нейтрализовать цитаз свинки, но совершенно бессилен против цитаза кролика.

Отсюда возникает вопрос, заключает ли антитоксичный серум кролика, кроме антицитаза, еще и специфический антификсатор? Б о р д э приготовил смесь антитоксичного кроличьего серума, нагретого при 55° , с гемотоксичным серумом свинки, также нагретым до 55° . В этой смеси оба цитаза (т. е. кролика и свинки) были разрушены нагреванием, в то время как антитоксин (или антитоксины) кроличьего серума и фиксатор гемотоксичного серума оставались нетронутыми.

Эта смесь, лишенная цитазов, не была в состоянии растворить красные шарики кролика. Прибавляя к ней свежий, не-нагретый, серум нормального кролика, в нее внесли кроличий цитаз. Последний не мог быть нейтрализован антицитазом антитоксичного серума; не будучи в состоянии самостоятельно растворять красные шарики кролика, он (цитаз) мог бы произвести гемолиз только при условии, если бы смесь заключала достаточное количество свободного, не нейтрализованного, специфического фиксатора. Но в действительности красные кровяные шарики не растворялись в описанной смеси. Это доказывает, что фиксатор был нейтрализован присутствием антификсатора в антитоксичном серуме кролика. Нет надобности входить в большие подробности опытов Бордэ. Они вполне доказали, что антитоксичный серум его кроликов действительно заключал оба антитоксина: антицитаз в изобилии и гораздо меньшее количество антификсатора.

Эрлих и Моргенрот¹ нашли со своей стороны и независимо от Бордэ, что антигемотоксичный серум очень богат антицитазами. После повторных прививок козе нормального лошадиного серума (чрезвычайно богатого цитазами) они получили в кровяной сыворотке этой козы антицитаз, очень действительный против цитаза лошади. Антитоксичный серум козы не заключал антификсаторов. Это совершенно естественно, так как лошадиный серум, служивший для прививок, происходил от нормальной лошади и, следовательно, не заключал вовсе или весьма мало фиксаторов. Но даже в другом случае, когда эти ученые² прививали собаке бараний серум, очень богатый специфическими фиксаторами для красных шариков собаки, им все же не удалось получить антификсатора. Этот факт несколько не уменьшает ценности открытия Бордэ антификсаторов. Он только показывает, что в некоторых случаях нельзя обнаружить присутствия этого антитоксина в серуме.

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1900, стр. 684. P. Ehrlich, Proceedings of the Royal society, 1900, № 432, стр. 424.

² Ibidem, 1901, стр. 570.

Сами Эрлих и Моргенрот высказывают по этому поводу предположение, что в приведенных примерах антификсаторы не выделяются в кровь, а остаются фиксированными на клетке, произведшей их. Вполне точные вышеприведенные данные, повидимому, однако, находятся в противоречии с утверждениями некоторых других исследователей. Так, Шютце¹ на основании своих опытов над антигемотоксичным серумом свинки для гемотоксина кролика пришел к тому выводу, что в первом образуется один антификсатор. Прививая своим свинкам только нагретый до 60°, следовательно лишенный своего цитаза, гемотоксичный серум кролика, он заключил, что в нем оставался один специфический фиксатор, способный вызвать образование антитоксина. Последний, следовательно, был бы антификсатором.

П. Мюллер вывел аналогичное заключение, привив кроликам нагретый гемотоксичный серум курицы. Эти прививки вызвали образование в серуме кроликов антитоксина, принятого Мюллером за антификсатор.

Эрлих и Моргенрот² восстали против этого вывода на основании своих опытов с серумами нормальных животных. Они установили, что эти серумы, будь они привиты свежими или нагретыми до 60°, всегда вызывают образование одного и того же антигемотоксина, который есть не что иное, как антицитаз.

Шютце и Мюллер, нагревая серумы, думали вполне уничтожить цитазы; они не имели в виду, что последние под влиянием нагревания могут превратиться в другие вещества, не растворяющие кровяные шарики, но вполне способные вызвать образование антицитазов. Эрлих и Моргенрот обозначают эти новые вещества, происходящие из цитазов, под влиянием нагревания от 55° до 60°, под именем «комплементаидов».

Именно последние в опытах Шютце и Мюллера вызывали образование анатоксинов, которые суть не что иное, как антицитазы.

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900, стр. 431.

² Berliner klinische Wochenschrift, 1901, стр. 251.

Во всех приведенных работах антицитазы были получены вследствие прививки животным различных свежих или нагретых кровяных серумов.

В а с с е р м а н¹ нашел другой способ для получения того же результата. Он прививает свинкам белые кровяные шарики кролика, тщательно очищенные от следов серума. Через некоторое время сыворотка таким образом подготовленной свинки становится хотя слабо, но все же ясно антицитазной. Автор выводит, между прочим, из этого опыта, что белые кровяные шарики действительно заключают цитазы, как было часто подтверждено другими наблюдателями.

Как действуют антицитазы на цитазы? Общее мнение всех ученых, занимавшихся этим вопросом, сводится к тому, что действие антицитазов непосредственное. Б о р д э предполагает, что оба вещества настолько тесно сливаются, что нагревание не способно их разъединить. Цитазы, как известно, очень чувствительны к температуре и гемолитическая их способность уничтожается при 55°. Наоборот, антицитазы, как было сказано выше, гораздо устойчивее против нагревания. Б о р д э приготовлял смеси гемолитических, цитазных, серумов с антигемолитическими. Он получал таким образом нейтральные серумы, не действующие вовсе или только в очень слабой степени на красные кровяные шарики, ставшие чувствительными под влиянием специфического фиксатора. Эти смеси также не обнаруживали вовсе или очень слабо антигемотоксичных свойств.

Если цитазы остаются свободными в этой смеси рядом с антицитазом, то можно предсказать, что нагревание до 55° возвратит антицитазам их антигемотоксичную способность. И в самом деле: раз цитазы разрушены нагреванием до 55°, в смеси останутся действующими одни антицитазы. Но опыты, сделанные в этом смысле, показали, что нагревание смесей не восстанавливает антигемотоксичной способности, т. е. что антицитаз окончательно слился с цитазом.

Э р л и х и М о р г е н р о т убедились в том, что их антигемотоксин не имеет никакого влияния ни на красные

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 190.

шарики, ни на фиксаторы и исключительно мешает действию цитаза. Они прибавляли красные кровяные шарики кролика к смеси из антицитазного серума с козьим, нагретым до 56° и не заключающим больше фиксатора. Затем они центрифугировали эту жидкость, чтобы освободить от нее красные кровяные шарики; затем эти последние подвергались влиянию гемолитического нормального лошадиного серума. Растворение их происходило без всякой задержки, потому что антицитаз был вполне удален центрифугацией и не соединялся ни с красными шариками, ни с фиксатором.

Эрлих и Моргенрот добывали различные антицитазы прививкой серума одних видов животных другим. При этом они заметили, что прививки серума соседних видов не вызывали образования антицитазов. Так, прививая кровяную сыворотку козы барану или обратно, им никогда не удавалось получить антицитазный серум.

В настоящее время, помимо антигемотоксичного, уже добыли несколько других подобных антицитотоксичных серумов. Таким образом Делезен¹ приготовил серум, мешающий действию невротоксина и цитотоксина печеночных клеток. Нам² удалось получить кроличий серум, предохраняющий семенные тела кролика от неподвижности, вызываемой у них специфическим спермотоксином морской свинки. Затем Метальников³ приготовил (в Пастеровском институте) другой антиспермотоксичный серум, мешающий специфическому спермотоксину кролика останавливать семенные тела морской свинки.

Так как некоторые стороны истории этих антиспермотоксинов представляют общий интерес, то мы несколько остановимся на этом вопросе. Два вышеупомянутых спермотоксина отличаются некоторыми особенностями. Начав прививки кроличьего спермотоксина свинкам, Метальников думал, что это очень легкая задача и что после нескольких прививок серум свинок уже станет антиспермотоксичным. В результате оказалось совершенно обратное.

¹ Работа Делезена будет вскоре напечатана в Annales de l'Institut Pasteur.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 5.

³ Ibidem, стр. 583.

Этот серум, смешанный со спермотоксичным, вовсе не был в состоянии помешать остановке подвижности семенных тел морской свинки.

Только нагретый до 56° серум подготовленных свинок обнаружил совершенно явное антиспермотоксичное действие. Очевидно бездействие негретого серума зависит от токсического действия цитаза свинки, так как только он один мог быть разрушен нагреванием.

Для того же чтобы цитаз мог действовать, необходим фиксатор. Следовательно, надо предполагать, что серум свинок, привитых Метальниковым, не заключал антификсатора. Опыт вполне подтвердил это предположение.

Когда Метальников вводил каплю семенных тел свинки в смесь антиспермотоксичного серума, нагретого до 56° , со спермотоксичным, то семенные тела продолжали нормально двигаться. Но когда он затем прибавлял несколько капель сыворотки новой, не подготовленной свинки, то они почти мгновенно останавливались. Кроличий цитаз в смеси был, следовательно, нейтрализован антицитазом серума подготовленной свинки; поэтому сперматозоиды оставались подвижными. Но в той же смеси находился специфический фиксатор, происходящий из спермотоксичного кроличьего серума, остававшегося свободным, не нейтрализованным. Подвижные семенные тела пропитались этим фиксатором, и было достаточно прибавления маленького количества цитаза кролика, чтобы резко прекратить их подвижность (так как антицитаз был связан).

Итак, несомненно, что серум кролика, подготовленного спермотоксином, заключал один антицитаз и вовсе или почти не заключал антификсатора. Иное представляет антиспермотоксин, добытый от кролика, подготовленного антиспермотоксичным серумом морской свинки. Достаточно было нескольких последовательных прививок для того, чтобы серум привитого кролика приобрел способность мешать спермотоксичному серуму свинки останавливать движения семенных тел кролика. Они очень долго продолжали быть подвижными в смеси из антиспермотоксичного со спермотоксичным серумом; наоборот, уже через несколько минут они те-

ряли подвижность в служащей свидетелем смеси из серума нового, неподготовленного кролика со спермотоксичной сывороткой. Чтобы получить этот столь резкий результат, вовсе не было надобности нагревать антиспермотоксичный серум, как в опыте Метальникова. Почти все мои опыты были поэтому сделаны со свежим, не нагретым, серумом.

Так как серум кролика включает цитаз, способный останавливать семенные тела, ставшие чувствительными под влиянием фиксатора, и так как цитаз этот несколько не нейтрализуется антицитазом, действительным против цитаза свинок, то надо предполагать, что антиспермотоксичный серум моих подготовленных кроликов заключал антификсаторы. Разница между антиспермотоксичными серумами Метальникова и моими аналогична той, которую наблюдают между антигемотоксичными сыворотками. Некоторые из них заключают один антицитаз, но есть, несомненно, и такие, которые заключают и антификсатор.

Так как этот результат имеет общее значение, то я должен был проверить его еще другим способом.

Одним кроликам я привил спермотоксичный серум свинки, а другим — нормальный. Количество цитазов приблизительно одинаково в обоих; поэтому если антиспермотоксичный серум заключает только антицитаз, то серумы, полученные в результате прививки нормальной и специфической сыворотки, должны были бы иметь одинаковую предохранительную силу. Опыт показывает как раз обратное. Так, антиспермотоксичный кроличий серум, полученный вследствие прививок сыворотки от нормальной свинки, всегда оказывался гораздо слабее, чем серум кролика, привитого спермотоксичной сывороткой от подготовленной свинки. Первый, следовательно, заключал один антицитаз, а второй — также и антификсатор.

Этот вывод подтверждается опытами Вейхгардта¹, сделанными в моей лаборатории.

Познакомившись с составом антицитотоксинов, мы теперь можем перейти к вопросу о происхождении их, а также

¹ Annales de l'Institut Pasteur, т. XV, 1901.

и аналогичных им ферментов, способствующих резорбированию белковых веществ в крови и тканях.

Мы уже упоминали, что лейкоциты содержат растворимые ферменты, переваривающие желатину, и что у животных, которым впрыскивают последнюю, они выделяют больше этих ферментов. В этом случае обнаруживается известного рода приучение лейкоцитов к усиленному выделению пищеварительных ферментов. В III главе мы указали подобное же явление относительно увеличения количества панкреатических ферментов при кишечном пищеварении. Итак, дозвоительно считать лейкоцитов и, вероятно, фагоцитов вообще производителями растворимого фермента, переваривающего желатину.

Можно ли распространить это и на другие вещества, принимающие деятельное участие в резорбировании белков в жидкостях и тканях организма? До сих пор еще не изучили происхождения осаждающих веществ (*précipitines*) и антиферментов, как, например, антисычугового.

Эта задача так сложна и трудна, что в настоящее время еще невозможно ее решить. Известно, однако, что введение этих веществ в организм вызывает реакцию, сходную с указанной нами относительно впрыскивания желатины в брюшную полость свинки.

Так, Моргенрот¹ наблюдал, что подкожная прививка стерильного сычугового фермента вызывает у козы сильный местный инфильтрат и лихорадочное состояние.

Мы имеем право заключить, что этот фермент, следовательно, производит значительную лейкоцитарную реакцию. Гильдебрандт² показал прямыми опытами, что сычужный фермент, введенный в капиллярных трубочках под кожу кролика, вызывает сильную положительную химиотаксию белых кровяных шариков. Последние образуют при этом лейкоцитарные пробки длиной в несколько миллиметров. По исследованиям же Брно, организм кролика может произ-

¹ Centralblatt für Bakteriologie, 1899, т. XXVI, стр. 352.

² Virchow's Archiv, 1893, т. CXXXI, стр. 7.

водить антисычужовый фермент. Кроме того, Гильдебрандт нашел, что подобные же явления вызываются несколькими другими диастазами или гидролитическими ферментами, как инвертином и эмульсином. Итак, введенные в ткани вещества сложного химического состава способны вызывать образование антител и производить вообще лейкоцитарную реакцию. Это подает повод вообще признать, что лейкоциты способны производить антитела.

Но хотя эта гипотеза и очень вероятна, мы не имеем еще достаточно фактов, чтобы считать ее доказанной.

Поэтому, чтобы выяснить происхождение антитоксинов и аналогичных им тел, мы должны изучить документы, собранные о них. Большое число точных данных, накопленное относительно антигемотоксинов, однако, недостаточно выясняет нам их происхождение. Так как гемотоксины действуют на красные кровяные шарики, то возникает вопрос, не сами ли эти шарики, защищаясь, образуют антигемотоксины и выделяют избыток их в кровь и жидкости вообще? Сделанные исследования касаются главным образом антигемотоксина кроличьего серума по отношению к яду угриной сыворотки.

Рассмотрим сначала вопрос: возможно ли вообще приписать красным кровяным шарикам производство антигемотоксинов? Если это так, то, по всей вероятности, красные кровяные шарики животных, серум которых антигемотоксичен, должны быть невосприимчивыми к токсину; мы знаем, например, что белые кровяные шарики, производящие желатиназ, гораздо лучше переваривают желатину, чем их же серум.

В опытах над кроликами, иммунизированными против угриного яда, Чистович нашел, что красные кровяные шарики кролика часто очень чувствительны к яду, в то время как его кровяной серум обнаруживает сильную антигемолитическую способность. Только позднее, когда серум теряет большую часть этой способности, красные шарики становятся невосприимчивыми к угриному яду.

Но, прежде чем отрешиться от гипотезы образования антигемотоксинов красными кровяными шариками, надо убе-

диться; нельзя ли согласить ее с фактами помощью теории Эрлиха¹ о боковых цепях? Теория эта была создана с целью объяснить образование и действие антитоксинов против бактериальных и растительных ядов.

Эрлих затем распространил ее на цитотоксины, антицитотоксины и на бактерицидные вещества.

По Эрлиху, сложная молекула белковых веществ заключает, помимо неизменяемого центрального ядра, еще множество боковых цепей или приемников (*récepteurs*). Последние выполняют различные побочные функции и служат для питания клеток. Вследствие этого приемники обнаруживают сильное средство к разным веществам, необходимым для поддержания жизни клеточных элементов.

При нормальных условиях приемники поэтому схватывают питательные молекулы, подобно тому как лист *Dionaea* схватывает мух, служащих ему пищей. В известных условиях те же приемники могут захватить сложные молекулы белковых веществ, каковы различные токсины. В этом случае приемник, вместо того чтобы слиться с молекулой, служащей для поддержания жизни, сливается с такой, которая отравляет клетку.

Что касается строения токсинов, то Эрлих предлагает следующую теорию. По его мнению, их молекулы заключают две атомные группы: одну — ядовитую, токсифорную, и другую — гаптофорную, служащую для слияния с приемниками. Ядовитая группа сложного токсина, как рыбьего яда, может проникнуть в красный кровяной шарик только при помощи гаптофорной группы и соответствующего приемника (рецептора).

Когда красный кровяной шарик поглотил большое количество молекул рыбьего яда, совместное действие токсифорных групп нарушает его жизненность и он растворяется. Но если красный кровяной шарик был затронут только незначи-

¹ Klinisches Jahrbuch, VI, 1897. Proceedings of the R. society, 1900, № 432, стр. 424. — Ehrlich, Lazarus, Pincus-Leukämie etc. Nothnagel's Specielle Pathologie u. Therapie, 1901, т. VIII, Schlussbetrachtungen, стр. 163.

тельным числом ядовитых молекул, которое не могло повредить его жизненности, то дело ограничивается одним насыщением рецепторов, слившимся с гаптоформными группами рыбьего яда. Так как приемники играют существенную роль в питании красного шарика, последний воспроизводит их в большем количестве, чем их было прежде. Действительно известно, что при явлениях восстановления часто происходит перепроизводство новообразованных частей. По Эрлиху, именно это вызывает появление антитоксинов в жидкостях организма.

Приемники, образованные красными кровяными шариками в излишестве, переполняют последних и, не находя больше места внутри их, выбрасываются наружу. Они переходят тогда в кровь и в жидкости организма. Когда же после нового впрыскивания токсина последний всасывается кровью, он встречает в ней множество свободных приемников с сильным сродством к его гаптоформной группе. Химическое соединение между обоими веществами тотчас же происходит в плазме. Это мешает гаптоформной группе токсина соединиться с приемниками красных шариков и вредить последним введением в них токсиформной группы. По этой теории те же самые приемники, которые, будучи свободными в жидкостях, выполняют функцию антитоксинов, внутри красных шариков становятся носителями яда и, следовательно, выполняют филотоксичную функцию.

Эти столь противоположные роли приемников часто сравнивают с громоотводом. Связанные с молекулой живой протоплазмы, они притягивают токсин, как громоотвод — молнию, когда он дурно устроен.

С этой точки зрения легко объяснить, почему у животных, у которых жидкости антитоксичны, красные кровяные шарика сами по себе тем не менее чувствительны к угриному серуму, как это показал Чистович. Удаленные из защитительной жидкости иммунизированного организма и поставленные в соприкосновение с ядовитым угриным серумом, красные шарика посредством своих многочисленных приемников притягивают гаптоформные группы угринового яда. Последние в свою очередь вовлекают за собой токсиформные

группы, беспрепятственно растворяющие красные кровяные шарики. Но теория эта не объясняет, однако, многочисленных случаев, где красные шарики привитых против угриного яда кроликов нечувствительны к нему. Камюс, Глей и Коссель независимо друг от друга пришли к тому результату, что у иммунизированных кроликов красные кровяные шарики, тщательно освобожденные от серума и подверженные действию угриного яда, не растворяются им. Наоборот, при тех же условиях они быстро растворяются у новых неподготовленных кроликов.

Ф. Чистович со своей стороны подтвердил этот факт и прибавил новый, а именно, что нечувствительность красных шариков наблюдается всего чаще в том периоде, когда серум кролика теряет свою антитоксичную способность. Красные кровяные шарики никогда не должны были бы обнаруживать сопротивления яду, если бы приемники их у иммунизированного кролика, благодаря их сильному родству к гаптофорной группе молекулы угриного яда, исключительно притягивали токсифорную группу яда, подобно тому как дурно установленный громоотвод притягивает молнию. Это противоречие нельзя устранить предположением, будто красные шарики, став нечувствительными, отбросили все свои приемники. В самом деле, если последние так необходимы для питания клетки, что связанность их вызывает необыкновенное перепроизводство наводняющей жидкости организма, то нельзя, очевидно, допустить существования красных шариков, вполне лишенных соответствующих приемников.

Итак, гипотеза производства антигемотоксина красными шариками, рассмотренная с двух различных точек зрения, наталкивается на очень серьезные затруднения. Становится, следовательно, вероятным, что источник антигемотоксина — в других клеточных элементах. Так как каждое впрыскивание угриного яда вызывает постоянную общую и местную реакцию со стороны лейкоцитов, то мы вправе обратиться к ним. Чистович действительно наблюдал, что угриный серум, впрыснутый кролику в несмертельной, но иммунизирующей дозе, вызывает сильный гиперлейкоцитоз.

Чтобы выяснить столь сложный вопрос происхождения антицитотоксинов, пришлось искать экспериментальное средство исключить орган, в котором можно было предполагать источник этого антитела. Так как нечего было и думать о возможности удаления всех красных или белых кровяных шариков большинства тканей и органов, то оставалась одна возможность, а именно — вполне удалить мужские половые органы.

Мы уже знаем, что впрыскивание семенных тел легко вызывает образование спермотоксина и что последний в свою очередь вызывает развитие соответствующего антиспермотоксина. Если антитоксин производится семенными телами, т. е. элементами, имеющими особенное сродство со спермотоксином, то следовало бы ожидать, что кастрированный самец не в состоянии дать антиспермотоксина. Ввиду этого мы выполнили целый ряд опытов, вполне доказавших, что самцы кроликов, лишённые половых органов, точно так же способны образовать антиспермотоксины в своих жидкостях, как и некастрированные их свидетели. Точно так же самки кроликов, как и детёныши обоих полов, не достигшие половой зрелости, реагируют на впрыскивание спермотоксина образованием соответствующего антиспермотоксина. Следовательно, несомненно, что специфические элементы, чувствительные к действию клеточного яда, совершенно не необходимы для образования соответствующего клеточного противоядия. Этот результат вполне гармонирует с вышеизложенным предположением, что нельзя смотреть на красные шарики как на производителей антигеммотоксина. Относительно же антиспермотоксина этот факт можно было установить строго опытным путем.

Но теперь возникает следующий вопрос. Мы видели, что антицитотоксины состоят из двух различных веществ: антицитаза и антификсатора. Первый является антитоксином, способным нейтрализовать цитаз, т. е. растворимый фермент, служащий ядом безразлично для всех клеточных элементов. Поэтому неудивительно, что устранение семенных тел несколько не мешает образованию антицитаза организмом, которому впрыскивают цитотоксин. Последний, как мы уже

знаем, включает цитаз рядом со специфическим фиксатором. Этот цитаз может действовать на безразлично какого рода клетку, лишь бы он встретил фиксатора или какое бы то ни было другое средство проникновения внутрь клетки.

Мы видели, что антиспермотоксин, добытый Металловым у морских свинок, заключал один антицитаз. Между его животными, привитыми спермотоксином, находился кастрированный самец, который также произвел антицитаз.

В этом нет ничего удивительного, так как впрыснутый цитаз должен был фиксироваться на многих других клетках, могущих образовать антицитаз.

Но пример образования антицитаза у наших кастрированных кроликов очень различен.

Нам не приходилось нагревать серума этих кроликов до 56° , для того чтобы он обнаруживал свое действие, не было надобности освобождать его от собственного цитаза, который мог бы действовать под влиянием фиксатора, если бы он за отсутствием антификсатора остался свободным в прибавленном спермотоксине. Итак, антификсатор, несомненно, находился в серуме кастрированных самцов, который, следовательно, оказался способным производить не только антицитаз, но и антификсатор. Результат этот был еще подтвержден сравнительными опытами на кастрированных самцах-кроликах. Одним из них прививали спермотоксичный серум морской свинки, а другим — сыворотку нормальной свинки.

Уже несколько раз было показано¹, что у нормальных и у вакцинированных животных количество цитазов приблизительно одно и то же. Следовательно, если бы антиспермотоксины заключали один антицитаз, то впрыскивание как специфического, так и нормального серумов морской свинки должно было бы иметь один и тот же результат. Серумы кастрированных кроликов, привитых этими двумя серумами свинок, должны были бы обнаруживать одинаковые анти-

¹ Bordet, Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 499. — D u n g e r n, Münchener medizinische Wochenschrift, 1900, стр. 678.

спермотоксичные свойства. Опыты показали обратное. Серум кастрированного кролика, привитого несколько раз серумом нормальной свинки, становится явно антиспермотоксичным.

Но его способность предохранять семенные тела кролика от потери подвижности под влиянием спермотоксина свинки гораздо меньшая, чем в серуме других кастрированных кроликов, привитых спермотоксичным серумом свинки. Само собой разумеется, что все остальные условия опытов в этих двух категориях кроликов были вполне равны.

Итак, несколько серий фактов приводят к тому общему основному выводу, что организм, лишенный своих мужских половых органов, тем не менее способен производить антиспермофиксаторы. Нам могут выставить некоторые опыты Эрлиха и Моргенрота, против выведенных нами заключений из того факта, что антиспермотоксичный серум кастрированного кролика, привитого спермотоксичным серумом, действует, не будучи нагретым. Мы сказали, что в этом случае действие антиспермотоксина доказывает, что серум подготовленного кролика заключает антификсатор. Другими словами, если бы фиксатор не был нейтрализован, он позволил бы цитазу серума кролика остановить подвижность семенных тел. Между тем оба вышеупомянутые наблюдатели¹ показали, что прививка животным различных серумов может вызвать в их крови развитие антитоксинов. Цитаз кастрированного кролика, до прививок спермотоксина, способный останавливать семенные тела кролика, под влиянием фиксатора может стать недействительным после впрыскивания спермотоксичного серума морских свинок.

Чтобы выяснить этот вопрос, я поручил Вейхгардту², работавшему на эту тему в моей лаборатории, попробовать восстановить деятельность спермотоксина, поставленного в соприкосновение с антиспермотоксичным серумом при помощи ненагретых серумов новых животных. Семенные тела кролика были введены в определенную смесь спермотоксич-

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1902, стр. 255.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

ного серума морской свинки, нагретого до 56° , с также нагретым до 56° антиспермотоксичным серумом кастрированного кролика, привитого спермотоксином. Семенные тела остаются вполне подвижными в смеси, заключающей специфичный фиксатор (в спермотоксичном серуме свинки) и антиспермотоксин. К смеси прибавляют немного кроличьего или нормального лошадиного ненагретого серума. Серумы эти содержат цитазы и отлично могли бы парализовать семенные тела, если бы в смеси находился свободный фиксатор, который служил бы звеном между цитазом и семенным телом. Между тем при этих условиях семенные тела очень долго остаются подвижными. Фиксатор, следовательно, более не деятелен, будучи нейтрализованным антификсатором антиспермотоксичного серума кастрированного кролика.

В контрольном опыте употреблялись те же вещества, только серум кастрированного кролика, привитого спермотоксином, был заменен сывороткой другого кастрированного же кролика, но привитого нормальным серумом морской свинки.

В этой последней смеси семенные тела останавливались через короткое время, потому что фиксатор, не будучи нейтрализованным, позволял кроличьему и лошадиному цитазу соединяться с ними.

Из всех этих данных вытекает, что антиспермотоксичный серум кастрированного самца кролика, подготовленного прививками нормального серума новых морских свинок, заключает только антицитаз. Серум же кастрированных самцов кролика, подготовленных специфическим спермотоксичным серумом морских свинок, содержит и антицитаз, и антификсатор. Последний, следовательно, образовался помимо чувствительных элементов, т. е. семенных тел.

Установив факт, что антиспермотоксины образуются не в мужских половых органах, надо было еще определить их настоящий источник.

С этой целью мы привили молодым кроликам (способным производить спермотоксин) спермотоксичный серум и постарались проследить его участь в организме. Когда прививают спермотоксичный серум свинки в брюшную полость кролика, то находят затем значительное количество спермо-

токсина в утолщенной части сальника, состоящего из лимфоидной ткани. Но большая часть яда переходит в кровообращение, а оттуда в различные органы и фиксируется в них, как, например, в селезенке.

В то время, когда спермотоксин находится в крови, набирают известное количество последней в трубочки, заключающие несколько капель экстракта голов пиявок (мешающего свертыванию крови). Эту кровь центрифугируют, затем осаждают плазму и сравнивают ее способность останавливать подвижность семенных тел с соответствующей способностью серума той же крови, но добытого обыкновенным путем. Оказывается, что плазма всегда богаче спермотоксином, чем соответствующий серум. Иногда эта разница даже очень велика.

Часть спермотоксина переходит в почки и в надпочечные капсулы. Очень вероятно, что известное количество спермотоксина может быть выделено мочеполовыми органами, подобно тому как мы видим это относительно многих растворимых ядов. Немного спермотоксина обнаруживается также в мужских и женских половых железах молодых, некастрированных кроликов.

Нам не удалось найти какого-нибудь главного очага производства антиспермотоксина. Всего раньше спермотоксичная способность обнаруживается в плазме, которая впоследствии является более антитоксичной, чем какие бы то ни было органы. Из числа тканей, фиксирующих спермотоксин, половые элементы несколько не играют существенной роли в производстве антиспермотоксина. Опыты над кастрированными кроликами вполне доказали это.

Наоборот, становится все более и более вероятным, что антиспермотоксичные вещества вырабатываются фагоцитарной системой, разбросанной в различных органах, т. е. лейкоцитами.

Мы имеем на это очень ценное указание в фиксации спермотоксина лейкоцитами крови, а также клетками сальника и селезенки.

Отсутствие монополии какого бы то ни было органа задерживать спермотоксин и заключать затем преобладающее

количество антиспермотоксина также говорит в пользу фагоцитарного происхождения этого антитоксина.

После одного только впрыскивания спермотоксичного серума свинки в брюшную полость молодых кроликов кровь последних еще в течение нескольких дней остается явно спермотоксичной; затем она безразлична, а через 8 или 10 дней после начала опыта она начинает обнаруживать антиспермотоксичную способность.

При этом плазма действительнее серума. Вскрытие кроликов в начальном периоде производства антитоксина позволяет убедиться, что экстракт их органов или слабо, или вовсе не антиспермотоксичен.

Во всяком случае, когда способность эта и существует, она слабее, чем в кровяной жидкости.

Результаты, добытые с экстрактом органов, непостоянны. То селезенка является всего более антитоксичной, в то время как печень, щитовидная железа, сальник, лимфатические и половые железы вовсе не обнаруживают этой способности.

В других случаях семенные тела жили всего дольше в экстракте надпочечных желез, в других — в выжиме сальника.

Это значительное разнообразие в области развития антиспермотоксичной способности вполне вяжется с той мыслью, что антитоксин производится бродячими клетками, могущими локализоваться в очень различных частях организма, смотря по условиям.

Вывод несомненен: хотя собранные до сих пор факты не дают еще права составить себе окончательное мнение о происхождении антитоксинов, но мы с полным вероятием можем считать, что фагоциты играют наиболее существенную роль в производстве этих противоядий.

Во всяком случае вне сомнения, что амебоидные клетки, переваривающие организованные элементы, принимают также большое участие в резорбировании жидкостей весьма сложного молекулярного состава.

ГЛАВА VI

ЕСТЕСТВЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРОТИВ МИКРОБОВ

Естественный иммунитет и состав жидкостей организма. — Культивирование микробов инфлуэнцы и поварального воспаления легких рогатого скота в жидкостях невосприимчивых животных. — Сопротивление дафний относительно бластомицетов. — Примеры естественного иммунитета у насекомых и мягкотелых. — Невосприимчивость рыб к сибирской язве. — Невосприимчивость лягушек к сибирской язве, к микробу Эрнста, к бацилле мышинной септицемии и к холерному вибриону. — Естественный иммунитет каймана. — Иммунитет курицы и голубя к сибирской язве и человеческой чахотке. — Иммунитет собаки и крысы к сибиреязвенной палочке. — Невосприимчивость млекопитающих к сибиреязвенным вакцинам. — Иммунитет морской свинки к спирам, вибрионам и стрептококкам. — Естественный иммунитет к анаэробным бациллам. — Судьба бластомицетов и трипапозом в невосприимчивом организме.

В III главе было уже показано, как часто встречается естественный иммунитет против заразных болезней. Он существует между низшими животными, беспозвоночными и очень распространен между позвоночными. Мы уже упоминали, что эта естественная невосприимчивость не обязана ни отсутствию чувствительности организма к микробным ядам, ни удалению микробов из него выделительными органами. Между тем заразные начала, проникнувшие в ткани невосприимчивого организма, все-таки исчезают в нем. Чтобы выяснить это исчезновение, нам пришлось познакомиться с явлениями, происходящими в организме после внедрения в него постороннего тела, и представить беглый обзор рассасывания клеточных элементов в связи с пищеварением.

Мы старались доказать, что рассасывание есть не что иное, как пищеварение, происходящее только не в кишечном

канале, а в тканях, и что это внутриклеточное пищеварение вполне сравнимо с тем, которое наблюдается у низших животных.

Знакомство со всеми этими данными было необходимо для того, чтобы можно было приступить к изучению естественного иммунитета животных и человека против болезнетворных микробов. Так как при естественных условиях в организм проникают микробы, а не их яды, то, очевидно, приходится начать с изучения невосприимчивости против микробов. И это тем более, что подобная невосприимчивость встречается гораздо чаще, чем иммунитет к токсинам.

Так как состав животного организма очень разнообразен, то можно было бы предположить, что микробы в невосприимчивом организме просто встречают непригодную для их жизни химическую среду. Такое предположение легко опровергнуть.

Некоторые из патогенных микробов отличаются большой чувствительностью к среде, в которой находятся. Таковы паразиты перемежающейся лихорадки и их родичи. Они живут внутри красных кровяных шариков позвоночных и очень требовательны к пищевым веществам. Все животные, даже обезьяны, невосприимчивы к человеческой малярии.

Следовательно, можно было бы думать, что в этом случае по крайней мере иммунитет зависит от различного химического состава красных кровяных шариков животных и человека. Но от этой мысли приходится отказаться на том основании, что, как это впервые доказал Росс¹ паразит малярии (Лаверана) проникает в кишечный канал известных комаров (*Anopheles*) и в изобилии развивается в них.

Из других паразитов животного происхождения трипанозома, вызывающая ужасную болезнь, распространяемую мухой це-це, также свирепствует между всеми млекопитающими. Один человек обладает полной естественной невосприимчивостью к этой болезни. Возможно ли утверждать, что иммунитет этот зависит от химического состава челове-

¹ British medical journal, 1897, 18 decembre, 1898, 26 février. Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 136.

ческого тела, в то время как трипанозома заражает безразлично травоядных — как быков или кроликов, и хищников — как собак? К тому же в этих примерах я выбирал одних микробов животного происхождения, которых никогда не удавалось культивировать ни на какой среде и которых очень трудно даже сохранить вне живого организма.

Что же сказать после этого относительно гораздо менее взыскательных в этом отношении растительных микробов?

Главными между ними и наиболее многочисленными из патогенических микробов являются бактерии. Они же большей частью легко культивируются не только в крови и жидкостях чувствительных или нет к их патогенному действию животных, но также и на различных растениях и искусственных средах, как бульон и разные жидкости, содержащие минеральные соли и органические вещества.

Естественную невосприимчивость к сибиреязвенной палочке собаки и курицы никак нельзя приписать непригодности их соков для питания последней, так как она убивает, с одной стороны, множество позвоночных до человека включительно, а с другой — таких низших животных, как сверчок, и отлично растет на моркови, картофеле и других овощах.

Даже если мы выберем между бактериями наиболее разборчивых относительно пищи, то и тогда не будем в состоянии объяснить естественного иммунитета их неспособностью питаться соками невосприимчивых видов.

Бацилл инфлуэнцы, открытый Пфейффером¹, не растет ни на одной из сред, употребляемых в бактериологии для множества микробов. Ему необходима специальная пища в виде свежей моркови, разостланной на поверхности. Пфейффер установил и многие наблюдатели подтвердили, что бацилл этот из всех родов крови предпочитает голубину.

Если бы иммунитет действительно зависел от состава жидкостей организма, то следовало бы ожидать, что к инфлуэнце всего восприимчивее голубь. Опыт показал обрат-

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1893, т. XIII, стр. 357.

ное: он так же мало восприимчив к бацилле Пфейффера, как и другие животные.

Вторым примером может служить микроб хронического воспаления легких рогатого скота. Бактерия эта самая мелкая из всех доныне известных. Открыть ее было очень трудно, и это сделано только благодаря необыкновенной изобретательности Н о к а р а, Р у ¹ и их сотрудников.

Бактерия хронического воспаления легких рогатого скота очень разборчива в выборе пищи, а между тем ее впервые культивировали в жидкостях кролика — животного, одаренного полной невосприимчивостью к этой болезни.

Итак, незачем приводить больше примеров, доказывающих, что естественный иммунитет к микробам вообще нельзя объяснить неспособностью их жить в жидкостях невосприимчивого организма.

Теперь нам надо познакомиться с тем, что происходит в организме невосприимчивых животных, которым привиты микробы. Предпочтительно, как всегда, начать с низших, наиболее просто организованных животных. Мы уже знаем, что у беспозвоночных нередко встречаются случаи естественной невосприимчивости. При изучении болезни обыкновенных маленьких пресноводных ракообразных дафний я мог убедиться, что производящие ее бластомицеты встречают сильное сопротивление со стороны организма. Так как дафнии малы, прозрачны и, следовательно, их легко живыми наблюдать под микроскопом, то мне без затруднений удалось исследовать главные явления, происходящие в них. Помимо специальной работы, напечатанной мной о болезни дафний ², я довольно подробно описал реакцию их организма в моих лекциях о воспалении (стр. 97—103).

Поэтому здесь я могу быть кратким. Тем не менее необходимо в нескольких строках напомнить механизм, которым эти маленькие ракообразные обеспечивают себе иммунитет.

Они проглатывают вместе с пищей тонкие, твердые игловидные споры паразита. Благодаря своим заостренным кон-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 240.

² Virchow's Archiv, 1884, т. XCVI, стр. 177.

цам эти споры пронизывают стенки кишечника и проникают в полость тела, наполненную кровью. Здесь они подвергаются нападению лейкоцитов. Последние, руководимые своим чувством осязания, скопляются вокруг постороннего тела, обволакивают его и уничтожают. Замечательно, что спора, несмотря на свою очень устойчивую оболочку, претерпевает значительные изменения, что указывает на необыкновенную пищеварительную силу этих клеток. Поверхность споры, прежде правильная и гладкая, становится зазубренной и волнистой; спора распадается на части и превращается в скопление обломков, которые остаются неопределенное время внутри лейкоцитов в виде коричневых зерен. Фагоциты дафнии, очевидно, выделяют фермент, способный переваривать клетчатку или подобное ей вещество, составляющее оболочку споры. К несчастью, маленькие размеры дафнии, столь благоприятные для непосредственного наблюдения явлений иммунитета, представляют непреодолимое препятствие для исследования лейкоцитарных ферментов и изучения их вне организма.

Разрушение спор лейкоцитами дафний доставляет последним настоящий иммунитет.

В моем аквариуме на 100 тщательно исследованных под микроскопом дафний только 14 были заражены почковидными конидиями паразита, в то время как 59 заключали остатки спор, разрушенных фагоцитами. Перенесенные в чистую воду, не содержащую больше источника заразы, дафнии эти существовали вполне нормально и сильно размножались.

Иммунитет дафний, обязанный вмешательству фагоцитов, служит примером естественной и индивидуальной невосприимчивости.

Он не является видовым или родовым свойством этих ракообразных, потому что, когда спора не захвачена лейкоцитами с самого начала ее появления в полости тела, она прорастает и производит целое поколение почковидных клеток. Последние выделяют яд, который не только отталкивает лейкоцитов, но убивает и вполне растворяет их. При этих условиях дафния обезоружена: в организме, лишенном

своей защиты, паразиты растут, как в среде для культуры, и животное вскоре погибает.

С открытия мной, 18 лет тому назад, этой борьбы между дафнией и ее паразитом, больше не удалось найти ни одного столь наглядного и легко наблюдаемого примера предохранительного действия фагоцитов у животного, которое можно было бы живым непосредственно исследовать под микроскопом.

Зато между беспозвоночными мы находим достаточно примеров для точного изучения различных стадий этой борьбы. Они позволяют нам сделать тот вывод, что беспозвоночные вообще представляют в этом отношении явления, подобные тем, которые мы описали у дафний.

В III главе мы уже упоминали о личинках жука-носорога (*Oryctes nasicornis*), весьма чувствительных к холерному вибриону, но очень невосприимчивых к сибирской язве и дифтериту. Чтобы составить себе отчет о механизме этой невосприимчивости, впрыснем немного сибиреязвенной культуры в полость тела этих крупных личинок.

На следующий день мы найдем в их крови привитые бактеридии, но не в плазме её, а внутри очень многочисленных лейкоцитов. Как и у дафний, паразиты здесь поглощены фагоцитами и разрушены их внутриклеточным пищеварением. Процесс этот, следовательно, подобен тому, посредством которого происходит рассасывание гусиных красных кровяных шариков, впрыснутых в кровь личинок жука. В обоих случаях посторонние тела поедаются и разрушаются лейкоцитами крови; но это рассасывание длится очень долго.

В то время как лейкоциты личинок носорога обнаруживают положительную химиотаксию к бактеридии, они совершенно иначе относятся к холерному вибриону. Очень незначительное количество его, привитое в кровь личинок, убивает их: холерные вибрионы вызывают отрицательную химиотаксию лейкоцитов и беспрепятственно переходят в кровяную плазму. Вскоре личинка обращается как бы в сосуд с культурой и множество развившихся вибрионов убивает ее.

Различие действия обоих микробов никоим образом нельзя объяснить соответствующей разницей в образе их

жизни в крови. Кровяная жидкость личинки жука-носорога вне его организма служит такой же благоприятной средой для сибиреязвенной палочки, как и для холерного вибриона. И, однако, первый из названных микробов вполне способен вызвать смертельную болезнь у других насекомых. Ковалевский¹ открыл у домашнего сверчка четыре фагоцитарных органа, которые очень жадно поглощают разные посторонние тела, проникающие в тело этого насекомого. Кровь млекопитающих, впрыснутая под кожу сверчка, быстро поглощается клетками его четырех «селезенки» (так обозначает А. О. Ковалевский эти фагоцитарные органы). Резорбирование красных шариков происходит внутри этих фагоцитов благодаря их способности внутриклеточного пищеварения.

Когда А. О. Ковалевский содержал сверчков при 22° и 23° и впрыскивал им сибиреязвенные палочки, то он наблюдал, что клетки селезенки поглощали и их; следовательно, эти элементы не обнаруживали отрицательной химiotаксии по отношению к бактериям.

Но одного поглощения последних фагоцитами было недостаточно для предохранения животного. Бактерии быстро размножались в кровяной жидкости. Все межклеточные промежутки переполнялись ими, и сверчки вскоре погибали от инфекции.

Между тем те же сверчки вполне способны противостоять другим бактериям. Бальбиани² нашел, что они невосприимчивы к множеству бацилл, относящихся к группе *Bacillus subtilis*. Он наблюдал, что эти микробы, впрыснутые в тело сверчков, поедаются и разрушаются лейкоцитами крови и крупными клетками перикардальной ткани, соответствующей элементам селезенки, открытых Ковалевским.

Сверчки и другие прямокрылые, богатые фагоцитами, обнаруживают настоящий иммунитет к этим микробам; наоборот, насекомые, бедные фагоцитами, как бабочки, мухи

¹ Bulletin de l'Académie des sciences de St.-Petersbourg, 1894, т. XIII, стр. 437.

² Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris, 1886, т. CIII, стр. 95.

и перепончатокрылые, гораздо чувствительнее к заражению этими же микробами.

Непосредственная связь между иммунитетом и фагоцитозом здесь очень наглядна.

Мягкотелые также представляют нам несколько интересных примеров естественного иммунитета. Карлинский¹ наблюдал, что сибиреязвенные палочки, впрыснутые в кровь слизняков и улиток, через очень короткое время исчезают из их тела и что эти животные совершенно нечувствительны к бактеридии, столь опасной для многочисленных животных видов. Это необыкновенно быстрое исчезновение бактерий подало даже повод думать, что они вовсе не могут жить в жидкостях мягкотелых. Ковалевский со своей обычной тщательностью исследовал этот вопрос (l. c., 443).

Он подтвердил факт, что улитки (*Helix pomatia*) очень хорошо выдерживают прививку большого количества бактерий. Он видел также, что последние исчезают из кровяной жидкости. Но он нашел их в ткани «ноги» и особенно в клетках, окружающих легочные сосуды. «Большинство бактерий встречалось в клетках той легочной области улитки, которая находится по соседству с сердцем и селезенкой. Все бактерии были поглощены клетками и мне удалось обнаружить их не только на разрезах, но и в целом» (стр. 444).

Улитки были совершенно здоровы, несмотря на продолжительное присутствие многочисленных бактерий в их фагоцитах. Микробы сохраняли свой обычный вид еще через 10, 12 дней. Это вполне вяжется с медленностью, с какой совершается внутриклеточное пищеварение большинства беспозвоночных, но бактерии эти были уже мертвы, хотя еще и не переварены. Посевы кусков легочной ткани улиток, привитых сибирской язвой, давали культуры еще через 48 часов после прививки и последние заключали бактеридии, способные вызвать сибирскую язву у мыши. Позднее посевы не развивались, и мыши оставались живыми. Этими опытами было установлено, что микробы, живые в кровяной плазме, становятся добычей фагоцитов, обезвреживающих, а затем уби-

¹ Zentralblatt für Bacteriologie, 1889, т. V, стр. 5.

вающих их. Пример этот еще раз доказывает нам, что организм избавляется от микробов тем же механизмом, который служит ему для резорбирования всяких организованных элементов. Улитка одинаково реагирует против сибиреязвенной палочки, как и против гусиной крови.

Мы не будем дольше останавливаться на естественной невосприимчивости беспозвоночных. Излишне увеличивать число примеров, приводящих все к тому же результату, а именно, что фагоцитарная реакция и внутриклеточное пищеварение существенны для резорбирования и для иммунитета.

Перейдем к рассмотрению явлений реакции организма позвоночных по отношению к патогенным микробам.

Как всегда, мы будем следовать сравнительному методу, и поэтому начнем с изучения естественного иммунитета рыб как низших представителей позвоночных.

Хорошо известно, что рыбы подвержены заразным болезням. Рыбоводы часто терпят значительные убытки благодаря низшим грибам (*Saprolegniae*) или бактериям. Но патогенные микробы, производящие эпидемии среди рыб, еще мало известны. Между бактериями, убивающими высших животных, есть такие, которые вызывают смертельные болезни и у некоторых рыб. Так, сибиреязвенная палочка, ядовитая для стольких млекопитающих и способная, как мы видели, заражать также сверчка, может убивать и маленьких морских костистых рыб, как, например, морской конек.

Сабразес и Коломбо¹, изучавшие этот вопрос, показали, что ядовитая для кролика сибиреязвенная палочка, привитая морскому коньку, вызывает у него опухоль на месте прививки и затем распространяется во всем теле, производя смертельную септицемию. Опыты эти были сделаны при температуре от 14° до 26°; это показывает, что действие бактерии может обнаруживаться и помимо высокой температуры тела млекопитающих.

Тем не менее между рыбами нет недостатка в видах, невосприимчивых к сибирской язве. Мэниль² хорошо изучил

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 696.

² Ibid., 1895, т. IX, стр. 301.

механизм этого иммунитета. Он наблюдал, что несколько пресноводных рыб, как окунь (*Perca fluviatilis*), *Gobio* (*Gobio fluviatilis*) и золотая рыбка (*Carassius auratus*), выносят прививку многочисленных бактеридий в брюшную полость. Последние в большом количестве разрушаются в теле этих рыб при 15°, 20° и даже 23° — температурах, при которых бактеридии обыкновенно развиваются в изобилии.

Вскоре после их введения в брюшную полость многочисленные лейкоциты скопляются вокруг бактеридий и поглощают их. Механизм при этом тот же, который наблюдался у беспозвоночных или у тех же рыб при резорбировании красных шариков чуждых видов.

У *Gobio* уже через 6½ часов происходит очень явный и почти полный фагоцитоз.

Основной факт, что бактеридии совершенно живы и ядовиты во время их поглощения, несомненен. Перитонеальная жидкость, удаленная из организма, неспособна сама по себе помешать развитию сибиреязвенных палочек. Она, наоборот, служит хорошей средой для их культуры вне организма.

Если значительно после окончания фагоцитирования лейкоцитами брюшного экссудата взять каплю последнего и поставить ее в подходящие условия температуры и влажности, то часть поглощенных бактеридий начинает размножаться и дает обильную культуру. Опыт этот бесспорно доказывает, что микробы были поглощены живыми.

Если через несколько дней (до 9) после прививки рыбе бактеридий привить немного ее брюшного экссудата под кожу морским свинкам, то последние погибают от обобщенной сибирской язвы. Это доказывает, что, поглощенные живыми, бактеридии сохранили свою ядовитость значительно после того, как были поедены лейкоцитами. Но исследование брюшных экссудатов в еще более поздние периоды после прививки показывает, что тогда они уже больше не заключают бактеридий, способных развиваться на различных средах и убивать даже самых чувствительных животных.

Из всего этого вытекает, что в организме невосприимчивых рыб бактеридии разрушаются не его жидкостями, но несомненно фагоцитами, требующими очень продолжительное

время для полного внутриклеточного переваривания поглощенных микробов.

Фагоциты, вырабатывающие иммунитет костистых рыб, изученных Мэнилем, принадлежат главным образом к категории гемакрофагов. Эти лейкоциты богаты протоплазмой; они легко красятся щелочными анилиновыми красками и имеют одно ядро, иногда, однако, лопастное. Следует заметить, что у окуня они единственные представители подвижных фагоцитов и что у этой рыбы вовсе нет ни эозинофильных, ни иных зернистых лейкоцитов.

У *Gobio*, помимо гемакрофагов, встречается еще небольшое число макрофагов, протоплазма которых слегка окрашивается кислыми анилиновыми красками. Эти данные пригодятся нам при изучении роли фагоцитов в иммунитете с общей точки зрения.

Другой класс холоднокровных, амфибии, был гораздо чаще изучен с точки зрения инфекции и иммунитета. Так, лягушка, столь удобная для различных физиологических и патологических исследований, была также часто употребляема для изучения невосприимчивости к патогенным микробам.

На этот счет накопилась целая литература. Мэниль очень хорошо резюмировал ее в своей вышеуказанной статье, к которой нам придется возвращаться еще несколько раз.

Невосприимчивость лягушки к сибирской язве известна уже с давних пор. Она была изучена в знаменитой статье Коха¹ о сибирской язве. Этот ученый, впрыснув эмульсию сибирязвенной селезенки в лимфатический мешок лягушки, затем находил бациллы внутри круглых клеток. Последние легко лопались при перенесении их в воду. Согласно с очень распространенным в то время мнением, Кох предполагал, что содержимое известных клеток служит очень благоприятной средой для развития микробов, несмотря на что лягушка обнаруживала настоящую невосприимчивость к сибирской язве. Несколько лет позднее Жибье² сделал интересное открытие, что лягушки, подверженные влиянию высокой тем-

¹ Beiträge zur Biologie der Pflanzen (C o h n), 1876, т. II, стр. 300.

² Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1882, т. XCIV, стр. 1605.

пературы (около 37°), теряют свою естественную невосприимчивость и легко заражаются смертельной сибирской язвой.

С тех пор часто исследовали механизм, посредством которого лягушка обеспечивает себе невосприимчивость к сибиреязвенной палочке. В статье, появившейся в 1884 г., я¹ настаивал на том, что в этом иммунитете главную роль играют фагоциты. Они поедают и переваривают впрыснутые бактеридии.

Круглые клетки, описанные Кохом, — не что иное, как лейкоциты лимфатического мешка, поглотившие сибиреязвенные палочки. Последние вместо благоприятной среды встречаются здесь очень неблагоприятные условия и погибают через более или менее продолжительное время. Когда деятельность фагоцитов парализуется неблагоприятными условиями, как высокая температура, — они обнаруживают очень слабую реакцию, неспособную доставить лягушке иммунитет, свойственный ей при нормальных условиях. Эти выводы, вкратце изложенные мной, вызывали очень сильные возражения со стороны многих исследователей. Баумгартен² со своими учениками Петрушки³ и Фаренгольцом⁴ старались доказать, что фагоцитоз не играет никакой роли в иммунитете и что лягушки сопротивляются сибирской язве только вследствие того, что бактеридии неспособны оставаться живыми в их жидкостях.

Неталль⁵ (из школы Флюгге) также настаивал на том, что невосприимчивость этого животного зависит от бактерицидности его жидкостей. Несколько других наблюдателей поддерживали эту точку зрения и одно время казалось, что она становится преобладающей.

Удалось доказать, однако, что жидкости лягушки не только не мешают жизни бактеридий, но, наоборот, служат им хорошей средой⁶. Для этого стоило только ввести под

¹ Virchow's Archiv, 1884, т. XCVII, стр. 502.

² Zentralblatt für klinische Medizin, 1888, стр. 516.

³ Untersuchung über die Immunität der Frösche, Jena, 1888.

⁴ Beiträge zur Kritik der Metschnikoff'schen Theorie, 1899.

⁵ Zeitschrift für Hygiene, т. IV, стр. 378.

⁶ Virchow's Archiv, 1888, т. CXIV, стр. 466.

кожу лягушки сибиреязвенные споры, заключенные в мешочек из сердцевины камыша или просто завернутые в промокательную бумагу. Плазма лимфатического мешка проникала к спорам и позволяла им прорасти и образовать целое поколение бактеридий. Но, проникнув сквозь бумагу, лейкоциты захватывали молодых бактерий, переваривали их внутри себя и мешали их патогенному действию. Прорастание спор происходит даже и в том случае, когда они введены под кожу лягушки, не будучи вовсе защищенными. Но тогда только часть их прорастает, большинство же не успевает сделать этого до прихода лейкоцитов. Маленькие, очень короткие палочки, получившиеся от прорастания спор, вскоре захватываются фагоцитами так же, как и непроросшие споры. Но, в то время как палочки, в конце концов, перевариваются в клетках, захваченные споры очень долго остаются без изменений. Они не прорастают, но и не разрушаются и сохраняют свою жизнеспособность неопределенное время, несмотря на влияние фагоцитов. Стоит взять немного лимфы у лягушки, давно привитой спорами сибирской язвы и содержащей при средней температуре (15—25°), и сделать посев на какой-нибудь из сред, употребляемых для культур сибирской язвы, чтобы увидеть прорастание спор и развитие целого поколения совершенно нормальных нитевидных бактеридий. Все эти явления были основательно изучены Трапезниковым¹ в моей лаборатории. Из его опытов вытекает, что фагоциты лягушки вполне способны защищать организм против сибиреязвенных бацилл, поглощая и переваривая их в вегетативном состоянии и мешая прорастанию поглощенных спор. Это фагоцитарное действие в высшей степени важно ввиду того, что плазма лягушки позволяет спорам прорасти, а палочкам развиваться и образовывать обильные культуры.

Иммунитет лягушки против сибирской язвы постоянен при вышеуказанных температурах (15—25°), которые, однако, достаточны, чтобы вызвать смертельное заражение у чувствительных холоднокровных животных, как сверчок. Зеленая лягушка, хорошо приспособляющаяся к температуре в

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 362.

35°, выдерживает при этих условиях заражение бактеридиями, как показал Мэниль в статье, уже упомянутой по поводу иммунитета рыб.

При этой температуре, столь благоприятной для развития сибиреязвенной палочки, зеленая лягушка (*Rana esculenta*) реагирует вышеописанным фагоцитарным механизмом. Лейкоциты крови и лимфы, селезеночные клетки и звездчатые клетки Купфера в печени схватывают бактеридии и переваривают их, как при всяком фагоцитозе. Бурая лягушка (*Rana temporaria*) очень плохо и с трудом приспосабливается к высокой температуре и, привитая сибирской язвой или нет, обыкновенно умирает. При этом бактеридии развиваются в теле мертвой или умирающей лягушки. Мэниль настаивает на том, что здесь никогда не происходит настоящей сибиреязвенной инфекции, как предполагали на основании исследований Жибье.

Дьёдонне¹, однако, нашел средство противодействовать естественному иммунитету лягушки против бактеридий. Для этого он прививал ей искусственную породу сибиреязвенных палочек, приученных им довольно хорошо расти при низкой температуре — 12°. При этих условиях все привитые лягушки, даже выдержавшие прививку обыкновенных сибиреязвенных бацилл (выросших при 37,5°), умирали через 48—56 часов. При этом в их крови и органах было много бацилл. Дьёдонне не изучил интимного механизма, сопровождающего эту потерю иммунитета. Но, по всей вероятности, здесь идет дело о специальном для лягушки усилении бактеридий, приученных развиваться при низких температурах. Эти микробы должны, очевидно, размножаться гораздо сильнее и быстрее у лягушки при невысокой температуре, чем обыкновенные бактеридии. С другой стороны, чувствительность лягушек Дьёдонне могла зависеть от условий его опытов, ослабляющих, быть может, сопротивление организма. К сожалению, в его статье нет достаточных данных относительно этих условий. Он не упоминает даже о температуре, при которой жили его лягушки, привитые бактери-

¹ Arbeiten aus der Kaiserlichen Gesundheitsamte, 1894, т. IX, стр. 497.

диями, приученными к холоду. Дьёдонне ссылается на аналогию своих результатов с полученными относительно невосприимчивости и чувствительности лягушки к одному септицемическому бацилле.

Последний послужил Эрнсту¹ для интересного исследования. Этот маленький, очень тонкий бацилл вызывает весной у лягушек смертельную эпидемию, прекращающуюся летом.

Основываясь на этом факте, Эрнсту удалось обеспечить лягушкам невосприимчивость осенью, содержавши их в термостате при 25°. Благодаря этому условию лягушки, привитые большими дозами маленького бацилла (*Bacillus gipicida*); оставались совершенно здоровыми, в то время как их свидетели при обыкновенной низкой температуре погибали от септицемии. Обратный опыт был произведен летом. Привитые лягушки, содержащиеся в лаборатории, оказались невосприимчивыми, в то время как другие, заключенные в холодильный аппарат при 6—10°, всегда умирали. Зависит ли это очевидное влияние температуры на восприимчивость и иммунитет от действия ее на лягушку, или на патогенный микроб? Если бы этот бацилл мог развиваться только при низких температурах, то его безвредность при жаре была бы вполне понятной. Но опыты Эрнста, наоборот, показали, что он гораздо лучше развивается при 22° и даже 30°, чем при низких температурах.

Из этого следует заключить, что высокая температура, способствующая иммунитету, действует не ослабляя микроб, а, напротив, усиливая сопротивляемость организма.

Низкие же температуры (6—10°), благоприятные для смертельной инфекции, действуют в обратном направлении, т. е. ослабляют реакцию привитых лягушек.

Хотя Эрнст недостаточно изучил механизм этого сопротивления, тем не менее из приведенных им данных, очевидно, что он состоит в фагоцитарной реакции. Эрнст наблюдал поглощение бацилл фагоцитами как у холодных, чувствительных лягушек, так и у теплых, невосприимчивых.

¹ Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie, 1890, т. VIII, стр. 203.

Но в первом случае фагоцитоз был так слаб, что через 24 часа после прививки можно было найти еще большое число свободных бацилл в спинной лимфе. Во втором случае, наоборот, фагоцитоз был гораздо деятельнее, так что свободные бациллы исчезали уже в течение первого дня.

Если, как настаивает Эрнст, действительно существует аналогия между этой септициемией и сибирской язвой (что весьма вероятно), то надо думать, что чувствительность лягушек к видоизмененной породе бактеридий зависит от их слабой фагоцитарной реакции.

В обоих примерах естественного иммунитета лягушки мы видим усиленную фагоцитарную деятельность по отношению к микробам, легко развивающимся в жидкостях того же самого животного. Из этого можно вывести, что фагоцитарная реакция является вообще средством защиты организма холонокровных животных.

Между тем такой опытный наблюдатель, как Любарш¹, высказал обратное мнение, основываясь на своих исследованиях бацилла мышинной септицемии. Он убедился в том, что лягушки отлично выдерживают прививку даже очень значительных доз этого микроба без малейшего вмешательства фагоцитов.

Так как здесь идет речь о простом фактическом наблюдении, то Мэниль (1. с.) взялся проверить этот опыт, чтобы узнать, идет ли речь о действительном исключении или о простом недоразумении. Ему удалось доказать неопровержимыми опытами и наблюдениями, что бациллы мышинной септицемии, привитые лягушке, вызывают у нее очень резко выраженную положительную химиотаксию со стороны фагоцитов. Последние схватывают и переваривают микробов точно так, как мы видели относительно сибиреязвенной бактеридии.

Таким образом, кажущееся исключение обратилось в новый аргумент в пользу фагоцитарной реакции, являющейся

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1884, т. VI, стр. 481 и 529; Fortschritte der Medizin, 1890, стр. 665; Zeitschrift für klinische Medizin, 1891; Ueber Immunität u. Schutzimpfung; Thiermedizin, Vorträge, 1892.

общим правилом при иммунитете. В подтверждение этого я могу привести еще пример, упомянутый уже в одной из предыдущих глав по поводу другого вопроса. Лягушка очень невосприимчива к холерному вибриону. Она остается совершенно невредимой, если его привить ей в спинной лимфатический мешок или в другую часть тела. Исследование экссудата на месте прививки показывает, что вибрионы встречают сильное сопротивление со стороны фагоцитов, поглощающих и вполне переваривающих их.

Этот факт особенно интересен ввиду того, что лягушка очень чувствительна к яду холерного вибриона. Даже в малых дозах он очень быстро убивает ее. Две маленькие лягушки умерли меньше чем через час под влиянием 0,5 см³ холерного токсина.

Естественный иммунитет лягушки к холерному вибриону служит примером того, что организм, разрушая микробов посредством фагоцитоза, мешает им выделять яд, который неизбежно убил бы животное.

Доказав, что фагоцитарная реакция обнаруживается у лягушки во всех случаях достаточно изученного естественного иммунитета, мы остановимся немного на вопросе о состоянии, в котором находятся микробы во время их поглощения фагоцитами.

Очевидно, что фагоцитарная реакция имеет значение только поскольку она касается микробов, которые без нее могли бы вредить организму своим размножением и ядовитостью.

Ввиду этого много спорили о том, живы ли микробы и способны ли они к патогенному действию до поглощения фагоцитами. Думали даже, что фагоциты могут поглощать только трупы микробов, убитых раньше другими агентами. Этот вопрос очень легко может быть исследован на лягушках. Если взять каплю экссудата некоторое время после прививки лягушке подвижных микробов, как палочки синего гноя или вибрионы, то их находят в лейкоцитах быстро движущимися внутри вакуолей. Опыт еще лучше удастся, если смешать на стеклышке каплю лимфы лягушки с очень малым количеством подвижных микробов. Вскоре их на-

ходят уже заключенными в лейкоцитах и быстро движущимися в них.

Помимо этого прямого наблюдения, можно убедиться в жизненности микробов во время их поглощения фагоцитами при помощи другого метода.

Берут каплю экссудата в поздний период фагоцитоза, когда вовсе больше нет свободных микробов и только внутри фагоцитов встречается еще несколько редких микробов, более или менее хорошо сохранных.

Надо сделать висячую каплю из этого экссудата и держать ее при температуре около 30°, не давая ей высохнуть, но и не прибавляя к ней никакой питательной среды. При этих условиях лейкоциты более или менее быстро умирают, а микробы, наоборот, усиливаются. Они начинают размножаться и вскоре дают целое новое поколение, заключенное в мертвом лейкоците. Размножение микробов продолжается, так что висячая капля превращается в настоящую чистую культуру. Мэниль подтвердил этот результат с экссудатом лягушки, привитой бациллами сибирской язвы и мышинной септицемии.

Бактерии, поглощенные живьем фагоцитами, сохраняют свою первоначальную вирулентность.

Некоторые авторы, и я в том числе, предполагали, что после более или менее продолжительного пребывания внутри лейкоцитов вирулентность сибиреязвенных палочек уменьшается. Но позднейшие многочисленные наблюдения показали, что это мнение было ошибочное и что ядовитость бактеридий сохраняется внутри фагоцитов лягушки все время, пока эти микробы живы. Дьёдонне настаивает на этом факте относительно сибиреязвенной палочки; Мэниль подтвердил его относительно последней и распространил на микроба мышинной септицемии.

Несомненно, следовательно, что способ сопротивления невосприимчивых лягушек к известным микробам заключается вообще в фагоцитозе, направленном против живых и вирулентных микробов.

Мы настолько подробно разобрали естественный иммунитет лягушки, что можем не останавливаться на других

амфибиях. Они к тому же гораздо хуже изучены в этом отношении.

Что же касается пресмыкающихся, этих высших представителей холоднокровных, то они часто представляют поразительные примеры невосприимчивости.

Так, крокодил выносит громадные количества различных бактерий, например, сибиреязвенных, человеческого туберкулеза или тифозного коккобацилла.

Через некоторое время после прививки в экссудате, взятом с места впрыскивания, наблюдается множество лейкоцитов, среди которых много эозинофильных микрофагов, но еще гораздо больше одно-, дву- и многоядерных макрофагов.

В экссудате встречаются настоящие гигантские клетки. Фагоцитарная деятельность обнаруживается особенно макрофагами. Они часто переполнены впрыснутыми микробами, как я убедился относительно тифозных коккобацилл. Естественный иммунитет крокодила (*Alligator mississippiensis*) сохраняется как при температуре термостата (37°), так и при обыкновенной комнатной (20—22°).

Поднимаясь по ступеням животного царства, мы должны теперь остановиться на птицах — низших теплокровных. Курица представляет нам классический пример естественного иммунитета против сибирской язвы. Уже давно было известно, что птицы или выносят прививки этой болезни, или имеют к ней только незначительную восприимчивость. Мелкие птички большей частью чувствительны к сибирской язве; голубь гораздо меньше, курица же является наиболее невосприимчивой. Ее даже считали безусловно невосприимчивой до опытов Пастера и Жубера¹, нашедших впервые верное средство уничтожить эту невосприимчивость.

Чтобы понизить температуру тела курицы, привитой бактеридиями, они погружали ее лапы до бедер в холодную воду.

Ученые эти убедились, что при таких условиях сибиреязвенные палочки развиваются на месте прививки и затем распространяются в крови, неизбежно вызывая смерть.

¹ Bulletin de l'Académie de médecine de Paris, 1878, стр. 440.

Из этого они вывели, что естественный иммунитет курицы зависит от ее высокой температуры ($41-42^{\circ}$), мешающей патогенному действию сибиреязвенной палочки.

Гесс¹ изучил механизм этой невосприимчивости курицы и указал на существенную роль фагоцитоза в истреблении привитых бактерий.

Его исследования были впоследствии повторены Вагнером² в моей лаборатории.

Установив, что сибиреязвенная палочка легко развивается при высоких температурах — от 42° до 43° — в крови и кровяной сыворотке курицы, вне ее организма, он пришел к тому заключению, что понижение температуры курицы, погруженной в холодную воду, действует не усилением бактерий, но ослаблением сопротивляемости животного.

Вагнер убедился, что сопротивляемость эта выражается в том, что фагоциты поглощают и уничтожают сибиреязвенную палочку в ее вегетативном состоянии. У нормальной курицы фагоцитоз очень быстрый и резкий, между тем как у охлажденной он слаб или отсутствует.

В подтверждение этого общего результата Вагнер, вместо того чтобы понижать температуру холодной водой, употреблял антипирин или хлорал. Эти средства точно так же понижали естественное сопротивление организма и уничтожали невосприимчивость курицы к сибирской язве.

Трапезников³ очень тщательно изучил судьбу сибиреязвенных спор, впрыснутых курам. Он заметил, что большинство их поедается лейкоцитами.

Некоторые споры прорастают и дают маленькие палочки, иногда даже настоящих бацилл, но, в конце концов, все они становятся добычей фагоцитов, в которых и погибают. Во время вегетативного состояния микробы уничтожаются в короткое время; споры же долго остаются внутри фагоцитов, но наконец и они исчезают. Фагоцитоз кур, привитых спорами, очень силен. Препараты, окрашенные по способу Цилля, доказывают неоспоримым образом реальность

¹ Virchow's Archiv, 1887, т. CIX, стр. 365.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 570.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 362.

этой реакции организма. Они долгое время служили для демонстрирования фагоцитоза на лекциях в Пастеровском институте.

Ввиду этих хорошо установленных и много раз наблюдаемых фактов невозможно допустить утверждение Тилтгеса¹, будто фагоциты курицы не поглощают бактеридий. Очевидно, в его исследования вкралась какая-нибудь ошибка, которую я не могу в настоящее время определить. К тому же положительные данные относительно фагоцитоза курицы, полученные Гессом, Вагнером, Трапезниковым и подтвержденные мной, позволяют не предпринимать новых исследований для объяснения отрицательных результатов Тилтгеса. Что же касается его опытов, противоречащих результатам Вагнера относительно бактерицидного действия дефибринированной крови и кровяной сыворотки кур на сибиреязвенную палочку и ее споры, то разногласие это легко объяснимо по крайней мере отчасти. Тилтгес несколько раз упоминает, что бактеридии, посеянные в кровяной сыворотке кур, были соединены кучками.

Несмотря на это, он не устранил подобный источник ошибки и приписал уменьшение числа колоний на пластинках уничтожению бактеридий, а не их агглютинации.

Тилтгес так мало распространяется относительно условий своих опытов, что неизвестно даже, при какой температуре находились его пробирки с кровью и сывороткой, засеянные бактеридиями. Вагнер держал их при 42—43°, соответственно температуре тела кур. Поэтому я просил Женгу сделать несколько опытов относительно бактерицидного действия куриной плазмы и сыворотки на сибиреязвенную палочку при 37°. Результаты оказались совершенно сходные с полученными Вагнером.

Бактерицидность жидкостей кур не сильнее при вышеизложенных условиях, чем в соответствующих опытах Вагнера.

Из всех данных, собранных относительно естественного иммунитета кур, мы, следовательно, имеем право заключить,

¹ Zeitschrift f. Hygiene, 1898, т. XXVIII, стр. 189.

что он обязан фагоцитозу, а не бактерицидной способности жидкостей.

Голубь к сибирской язве чувствительнее курицы, хотя все же и он обнаруживает известную степень сопротивления.

После всего изложенного по этому вопросу относительно курицы мы можем ограничиться только несколькими замечаниями касательно голубя, несмотря на значительные разногласия насчет механизма его невосприимчивости.

Во времена, когда Баумгартен обнаруживал систематическую оппозицию против роли фагоцитарной реакции в иммунитете, он поручил своему ученику Чаплевскому¹ исследовать сопротивление голубя к сибирской язве.

Полученные результаты относительно фагоцитоза были вполне отрицательны.

Он не представлял никакого значения в защите организма: последний сопротивлялся только благодаря тому, что бактеридия не могла жить в крови голубя. Ввиду этого я взялся за изучение вопроса² и мог доказать, что сибиреязвенная палочка вполне способна жить в организме голубя и развиваться в его жидкостях, но не в состоянии защищаться от нападения фагоцитов, поглощающих и окончательно переваривающих ее. Изолировав фагоцитов, поглотивших впрыснутые голубю палочки, мне удалось доказать, что часть последних еще совершенно жива. Ослабление и смерть этих фагоцитов вне организма позволяли сибиреязвенным палочкам одолевать в борьбе, развиваться и производить вирулентные культуры. Роль фагоцитов в том примере естественного иммунитета была, следовательно, поставлена вне сомнения.

Сам Чаплевский³ должен был впоследствии убедиться в неосновательности своих первых отрицательных результатов. Тилтгес в своей вышеупомянутой работе по поводу курицы подтвердил значение фагоцитоза в охране орга-

¹ Untersuchungen über die Immunität der Tauben, Königsberg, 1889, Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie, 1890, т. VII, стр. 49.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 38 и 65.

³ Zeitschrift für Hygiene, 1892, т. XII, стр. 348.

низма голубя против сибирской язвы. Он был поражен различием между реакцией этих двух птиц. Ему было очень легко убедиться на голубях, что фагоцитоз очень слаб у особей, погибающих от сибирской язвы, и, наоборот, что он очень силен у выживающих.

Тилтгес также наблюдал, что голубиная кровь и кровяная сыворотка, засеянные сибиреязвенной палочкой *in vitro*, обнаруживают очень незначительную бактерицидную способность. Это заставило его придать еще большее значение фагоцитозу в естественном иммунитете голубей. Ввиду этого удивительно, что он не спросил себя: существует ли в действительности основная разница, допущенная им в механизме сопротивления двух столь близких животных, как голубь и курица?

Я думаю, что его опыты с курицей были сделаны раньше, чем с голубем, и что разногласие результатов зависит главным образом от приобретенной им опытности в исследованиях.

Дьёдонне (1. с.), ввиду своих наблюдений, показывающих, что сибиреязвенные бактерии, приспособившиеся к развитию при низких температурах, легко убивают лягушек, попробовал устранить иммунитет голубей при помощи бактеридий, приспособленных к высокой температуре.

Но пять голубей безобидно перенесли прививку второго поколения бацилл, растущих при 42°. Даже его сибиреязвенные палочки, жившие при этой температуре в течение 16 поколений, убили только 5 из 13 привитых голубей. Итак, попытки Дьёдонне объяснить невосприимчивость свойствами бактерий скорее, чем свойствами организма голубей, привели к результатам, обратным его предположению.

Еще более интересна естественная невосприимчивость голубя к человеческой чихотке. Он выносит значительные дозы коховского микроба, столь вирулентного для человека, большинства млекопитающих и даже для некоторых птиц, как канарейки и попугаи.

Дембинский¹ изучил механизм этого иммунитета и видел, что бациллы человеческого туберкулеза встречают

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 426.

очень сильное сопротивление со стороны фагоцитов, а именно макрофагов голубя. Эти клетки сливаются вокруг скученных палочек и заключают их в настоящие гигантские клетки, или многоядерные макрофаги (фиг. 21). В этой борьбе микрофаги играют только второстепенную роль, но защита макрофагов в высшей степени существенна. Хотя эти клетки неспособны вполне уничтожить туберкулезных бацилл, они вредно действуют на них, мешают им размножаться и обнаруживать свое болезнетворное влияние. Еще нагляднее значение защиты макрофагов при сравнении того, что происходит, если вместо человеческого туберкулеза привить голубю птичий. При этом микрофаги быстро схватывают туберкулезные палочки, но, бессильные против них, погибают; макрофаги же приходят только позднее и в небольшом количестве. В результате этого птичий туберкулез обобщается в организме и вызывает смертельное заболевание.

Приходится, следовательно, допустить, что невосприимчивость голубя к человеческому туберкулезу зависит от защиты его макрофагов. Это заключение подтверждается тем, что у курицы, также невосприимчивой к человеческому туберкулезу, наблюдается тоже сильная макрофагная реакция.

Нокар¹, уже несколько лет изучающий отношения между бациллами человеческого и птичьего туберкулеза, захотел приспособить бациллы первого к организму курицы. С этой целью он заключал культуру человеческого туберкулеза в мешочек из коллодиума и вносил его в брюшную полость курицы.

При этих условиях бациллы защищены от нападения фагоцитов и продолжают жить внутри мешочка, сквозь стенки которого просачиваются жидкие части лимфы брюшной полости. Через несколько переходов из мешка в мешок бациллы человеческого туберкулеза приучаются к организму курицы и превращаются в разновидность, совершенно подобную птичьему туберкулезу.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 561.

Этим опытом был окончательно решен так долго спорный вопрос относительно специфической разницы между обоими туберкулезными микробами.

Решение это было в пользу единства их: бацилл птичьего туберкулеза является только видоизмененной породой бацилла, вызывающего чахотку у человека и млекопитающих.

Несмотря на громадную разницу между палочками сибирской язвы и человеческой чахотки, иммунитет птиц к обоим одинаково основан на реакции фагоцитарной системы.

Поднимаясь по ступеням животного царства в этом беглом обзоре естественного иммунитета, мы дошли до высшего класса млекопитающих. На нем мы остановимся несколько дольше из-за значения, которое он представляет, и вследствие более полных исследований, сделанных в этой области.

Естественный иммунитет беспозвоночных и низших позвоночных против сибирской язвы уже доставил нам несколько важных указаний; поэтому мы начнем с изучения механизма сопротивления млекопитающих к этой же болезни.

Представители этого класса большей частью в высшей степени чувствительны к сибирской язве, и потому примеры настоящего естественного иммунитета между ними в высшей степени редки. Первое место в этом отношении занимает собака.

Хотя, как показал С т р а у с¹, молодые собаки легко заражаются смертельной сибирской язвой, тем не менее можно признать, что собаки вообще обладают настоящей невосприимчивостью, так как взрослые особи безвредно переносят большие дозы сибиреязвенной культуры. Микробы эти, введенные под кожу, вызывают местное воспаление. Оно сопровождается сильным выхождением белых кровяных шариков, принимающих тотчас поглощать бацилл.

Фагоцитоз этот уже наблюдался Гессом², Мальмом³, мной и еще несколькими исследователями, так что

¹ Archives de médecine expérimentale, 1889, т. I, стр. 325.

² Virchow's Archiv, 1887, т. CIX, стр. 365.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 520.

нельзя сомневаться в его действительности. Недавно Мартель¹ констатировал очень резкую фагоцитарную реакцию у всех исследованных им невосприимчивых или мало чувствительных собак. Реакция выражается поглощением бактерий и обилием лейкоцитов на месте прививки. Исследования эти особенно интересны ввиду обратных опытов, сделанных этим же ученым относительно нечувствительных собак. Уже несколько лет, как доказано, что естественный иммунитет собак к сибирской язве хотя и несомненен, но, однако, относителен и ограничен.

Так, Бардах² установил, что собаки с вырезанной селезенкой (органом, переполненным лейкоцитами) становятся чувствительными к сибирской язве. Точно так же легко заражаются ею собаки, которым он впрыскивал в вены угольный порошок, суспендированный в воде, для того, чтобы отвлечь фагоцитов.

Мартель сначала пробовал устранить естественный иммунитет собак, впрыскивая им флуоридзин или пирогалол. Но он получал гораздо более постоянные результаты, прививая сибирскую язву бешеным собакам. Организм, ослабленный этой ужасной болезнью, становится столь чувствительным к сибирской язве, что последняя убивает его раньше, чем убило бы бешенство.

Сибиреязвенный вирус так усиливается переходом через бешеную собаку, что становится смертельным и для нормальных собак.

Мартелю удалось также усилить бактерии, изолированные от сибиреязвенной коровы. Во всех случаях, когда эти усиленные микробы вызвали серьезное и быстро смертельное заболевание, Мартель наблюдал слабую фагоцитарную реакцию.

Исследование фагоцитоза собак, привитых сибиреязвенной палочкой, всегда обнаруживало постоянное и закономерное отношение между этой реакцией и сопротивляемостью организма.

¹ Annales de l' Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 13.

² Annales de l'Institut Pasteur, т. III, стр. 577.

Наоборот, опыты, предпринятые с целью определить роль жидкостей в этой невосприимчивости, всегда давали одни отрицательные результаты.

Так как из всех млекопитающих собака обнаруживает наибольшую естественную невосприимчивость к сибирской язве, то вполне понятно, что думали найти разгадку этого явления в бактерицидности ее крови.

Нетталь¹ вывел из своих опытов, что сибиреязвенная бактерия легко уничтожается дефибрированной собачьей кровью. Так как результат этот противоречил моим² наблюдениям над ростом бактерий в крови собаки и так как несколько ученых, например, Любарш³, также пришли к обратным выводам, то многие принялись за систематические исследования с целью решить этот сложный вопрос. Дени и Кейзен⁴, желая устранить возражения против объяснения невосприимчивости собаки бактерицидностью ее крови, утверждали, что свойство это отсутствует у непривитой собаки, но развивается под влиянием впрыснутых бактерий. В этом случае иммунитет свелся бы к установлению нового свойства, приобретенного жидкостями во время борьбы организма с привитыми бактериями. Но никому из повторявших опыты этих бельгийских ученых, как, например, Любаршу⁵ и Бэйлю⁶, не удалось подтвердить их результаты.

Впрочем, сам Дени, повторивший свои исследования с Хаве⁷, принужден был отказаться от заключения своей работы в сотрудничестве с Кейзеном. Ошибка его заключалась в том, что в их опытах, вне организма, живые лейкоциты поглощали бактерий и мешали им развиваться.

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1888, т. IV.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1887, т. I, стр. 43.

³ Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen u. erworbenen Immunität, 1891, стр. 111.

⁴ La Cellule, 1893, т. IX, стр. 335.

⁵ Zur Lehre von den Geschwülsten, etc.

⁶ Zentralblatt für Bacteriologie, 1900, т. XXVII, стр. 10 и 517.

⁷ La Cellule, 1894, т. X, стр. 7.

Благодаря своим новым исследованиям Дени и Хаве пришли к тому выводу, что «бактерицидная способность собачьей крови главным и преобладающим образом зависит от фагоцитарной деятельности лейкоцитов» (1. с., стр. 15).

Из всех вышеупомянутых исследований само собой вытекает, что естественная невосприимчивость собак к сибирской язве зависит от деятельности фагоцитов. Ввиду этого единства в результате приведенных опытов становится очень важным глубже изучить явления, сопровождающие разрушение бактерий фагоцитами собаки. Какие из фагоцитных элементов играют главную роль в борьбе и какими путями достигают они этого результата? Чтобы ответить на эти вопросы, Же н г у¹ предпринял в моей лаборатории подробную работу. Он убедился, что, согласно утверждению его предшественников, не только кровяная сыворотка, но и кровяная плазма собаки не бактерицидны для сибиреязвенной палочки. Асептическая жидкость плевритического экссудата, добытая помощью прививки глутенказеина, оказалась также неспособной убить бактеридию.

Же н г у посредством центрифугации экссудата изолировал лейкоцитов, затем обмывал их в физиологической воде, замораживал и мацерировал в бульоне; он получал этим путем суспендированные белые шарики. К ним он прибавлял сибиреязвенные палочки. Он нашел при этом, что когда экссудат заключал преимущественно макрофагов; как это бывает, когда он взят через 2—3 дня после своего образования, то бактерицидная способность ничтожна или отсутствует. Когда же, наоборот, лейкоциты происходили из 24-часового экссудата и состояли почти исключительно из микрофагов, то разрушительное действие мацерации их на бактерии было в высшей степени очевидным. И действительно, вполне доказано, что в экссудате, вызванном сибиреязвенной прививкой у невосприимчивой собаки, фагоцитарная реакция производится преимущественно микрофагами.

Таковым представляется в настоящее время вопрос иммунитета собаки к сибирской язве. Естественная невос-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. IV, стр. 68.

приимчивость их, хотя и вполне действительная, но не безграничная, зависит от деятельности фагоцитов.

Последние под влиянием бактеридии и ее продуктов обнаруживают очень явную положительную химиотаксию. Они приближаются к микробам, поглощают их и разрушают помощью вещества, не встречающегося ни в плазме, ни в кровяной сыворотке, но только в экстракте микрофагов.

Несмотря на однообразие и точность этих данных, мы не можем здесь ограничиться одним только примером естественного иммунитета собаки.

Если бы невосприимчивость к сибирской язве у крысы представляла один исторический интерес вследствие большого числа работ, посвященных этому вопросу, то можно было бы упомянуть о ней только в исторической главе о невосприимчивости. Но это не так. Сибирская язва крысы представляет много поучительного. Беринг совершенно прав, говоря, что всякий, желающий познакомиться с естественным иммунитетом против какого-нибудь микроба, должен обратить особое внимание на этот пример.

Повидимому, серые (*Mus decumanus*), черные (*Mus rattus*) и белые крысы обладают далеко не полным иммунитетом к сибирской язве. Тем не менее они обнаруживают более или менее резкую сопротивляемость к этой болезни и во всяком случае менее чувствительны, чем другие лабораторные грызуны, как мышь, морская свинка или кролик. Крысы лучше их выносят сибиреязвенные вакцины и погибают от большого количества ядовитых бацилл. С другой стороны, крысы отличаются большим непостоянством в своей невосприимчивости. Иногда они выносят очень вирулентных микробов; иногда же заражаются и умирают от прививки очень ослабленных бацилл (от первой вакцины).

Еще в первой своей статье о сибирской язве¹ я обратил внимание на то, что у крысы фагоцитоз, вызванный подкожным впрыскиванием сибиреязвенных бактеридий, сильнее, чем у кролика и морской свинки при тех же условиях. Позднее эти данные оспаривались несколькими наблюдателями, не

¹ Virchow's Archiv, 1884, т. XCVII, стр. 516.

признавшими значение и распространенность фагоцитарной реакции у крыс.

Эта оппозиция еще усилилась вследствие весьма интересного открытия Б е р и н г а ¹. Он нашел, что кровяная сыворотка крысы обладает замечательной разрушительной способностью по отношению к сибиреязвенным палочкам. Когда к кровяной сыворотке крысы он прибавлял известное число сибиреязвенных палочек, то наблюдал, что последние, вместо того чтобы удлиняться в нити и размножаться, напротив, теряют свою нормальную преломляемость и очень плохо окрашиваются. Одна оболочка бактерий сохраняется, как последний след посева. Б е р и н г предполагал, что это антисептическое действие серума зависит от присутствия органической щелочи, растворенной в кровяной жидкости.

Ему стоило нейтрализовать серум кислотой, чтобы вызвать очень обильное размножение бактерий. Вследствие этого Б е р и н г вывел, что естественный иммунитет крысы зависит от химического действия ее крови на сибиреязвенную палочку.

В одной из своих последних статей Б е р и н г ² возвращается еще раз к вопросу о сибирской язве крыс, и его теперешняя точка зрения сводится к следующему: он признает невосприимчивость этих грызунов относительной, а не абсолютной.

«Сибиреязвенные палочки, — говорит он, — умирают в серуме *in vitro*. В тех случаях, когда прививка их вредит крысам, весьма допустимо, что кровяная жидкость также обуславливает эту защиту и внутри организма. Невосприимчивость же, обнаруживающаяся без всякого участия деятельности клеток, зависит, очевидно, от свойств жидкости» (стр. 202).

Разберем сначала явления у крыс, которым привита сибирская язва в подкожную клетчатку. Некоторые из них не представляют при этом других повреждений, как известное экссудативное воспаление на месте прививки. В этом

¹ Zentralblatt für klinische Medizin, 1888, Nr. 38.

² Infection und Infectionsschutz.

случае экссудат очень богат лейкоцитами, которые вскоре обнаруживают свою фагоцитарную деятельность и разрушают поглощенных бактеридий. При этом особенно деятельны микрофаги; макрофаги же появляются позднее и вмешательство их гораздо слабее. Но значительно чаще привитые крысы заболевают серьезнее; бактеридии размножаются на месте прививки и вызывают обширный отек, богатый жидким и прозрачным выпотом и очень бедный лейкоцитами. Эти клетки становятся многочисленными, обнаруживают свое вмешательство только гораздо позднее. Экссудат делается гуще и мутнеет, причем многочисленные белые кровяные шарики поедают и уничтожают бактерий. Как показал Франк¹, крысы большей частью выздоравливают под влиянием столь деятельной реакции. Но даже в случаях смертельной сибирской язвы крысы погибают через более или менее продолжительный срок и исследование внутренних органов их обнаруживает значительную фагоцитарную реакцию.

Селезенка, часто громадных размеров, включает множество макрофагов, наполненных нормальными или более менее поврежденными бактеридиями. В печени также находят макрофагов, поглотивших по несколько микрофагов и бактеридий (фиг. 22 и 23).

Когда вместо сибиреязвенных палочек крысам прививают споры под кожу или в переднюю камеру глаза, то последние прорастают. Развивается целое поколение бацилл. Они точно так же, как было выше сказано, вызывают экссудат и, в конце концов, перевариваются внутри фагоцитов (фиг. 24 и 25). Все эти явления фагоцитоза были подробно описаны мной² 10 лет тому назад в специальной статье о сибирской язве крыс. С тех пор не было приведено ничего противоречащего моим наблюдениям.

Как объяснить тот парадоксальный факт, что сибирская язва, растущая в теле крысы и вызывающая более или менее тяжелое, иногда смертельное заболевание, так легко

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1888, т. IV, стр. 710, 737.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 193.

разрушается серумом и кровью вне организма? Многочисленные опыты, выполненные, с одной стороны, Ханкином¹, с другой — Руи мной², показали, что нельзя объяснить сопротивление крысы к сибирской язве бактерицидностью жидкостей.

Как весьма чувствительные к этой болезни крысы, так даже и умирающие от нее, тем не менее доставляли серум, предохраняющий других крыс и даже мышей, которым его впрыскивали вместе с сибиреязвенными бактериями. Крысы, которым прививали в один бок немного сибиреязвенной культуры, а в другой — то же количество последней, но в смеси с кровавым серумом того же животного, получали отек только на первом боку. Оттуда инфекция обобщалась; сторона же, привитая сибирской язвой, смешанной с серумом, оставалась неповрежденной.

Савченко³, работавший в моей лаборатории по поводу иммунитета крысы, прибавил к вышеупомянутым фактам следующее наблюдение. Когда при впрыскивании бактеридий производилось кровонизлияние, то крыса выживала. Когда же употребляли тонкую иглу, не вызывающую кровонизлияния, то крыса заражалась смертельной сибирской язвой.

Из этих данных вытекает, что тотчас по выходе крови из сосудов ее состав изменяется и она становится бактерицидной для сибиреязвенных палочек. Пока же она находится в кровообращении, подобное свойство совершенно отсутствует в ней. Савченко изучал свойства бактерицидного серума и нашел, что он выдерживает нагревание до 56°; даже нагретым до 61° он еще обнаруживает известное бактерицидное влияние на ослабленные палочки (особенно на первую вакцину).

Исследование распределения этого бактерицидного вещества в организме живой крысы привело Савченко к тому выводу, что оно вовсе не переходит ни в жидкость пассивного отека, вызванного замедлением кровообращения,

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1891, т. IX, стр. 336, 372.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 479.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 865.

ни в активный отек, развившийся вследствие сибиреязвенной прививки. Он нашел, что даже бациллы первой вакцины в изобилии растут в отечной жидкости, происшедшей вследствие прививки вирулентной сибирской язвы. Наоборот, лимфа брюшной полости обнаруживает очень резкую бактерицидную способность по отношению к бактеридиям. Убедившись в этих фактах, Савченко спросил себя, нельзя ли объяснить разницу свойств этих жидкостей тем, что брюшная лимфа очень богата лейкоцитами, в то время как отечные жидкости почти не содержат их. Исследуя этот вопрос, Савченко сравнивал бактерицидную силу серума, приготовленного вне организма, с этой же способностью кровяной плазмы, добытой помощью экстракта голов пиявок. Из своих наблюдений Савченко вывел, что бактерицидное вещество циркулирует в плазме живой крысы и что оно происходит не из микрофагов, но скорее выделяется макрофагами крови и эндотелия. Результат этот не был подтвержден Жеигу¹, возобновившим в моей лаборатории опыты относительно этого важного вопроса. Вместо приготовления плазмы помощью голов пиявок он употреблял гораздо более усовершенствованный метод, устраняющий источники ошибок. Он не вводит никакого постороннего вещества, способного изменить результаты опытов, но собирает кровь крысы в пробирки, выстланные парафином. Центрифугируя их в таких же пробирках, он получает жидкость гораздо более, чем серум, сходную с кровяной плазмой кровообращения. Жидкость эта, однако, створаживается через довольно продолжительное время, что доказывает ее неполное сходство с плазмой крови. Жеигу исследовал бактерицидную способность по отношению к сибирской язве как жидкой части «плазмы», добытой вышеуказанным путем, так и серума, приготовленного в пробирках обыкновенным способом. Разница между обеими жидкостями обнаружилась самым резким образом. В то время как серум очень быстро уничтожал посеянные в него бактеридии и растворял их содержимое, жидкость плазмы не обнаруживала ничего подобного.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 232.

Эти результаты, несколько раз подтвержденные, очень ясно доказывают, что плазма кровообращения не заключает бактерицидного вещества. Последнее при жизни животного находится внутри его лейкоцитов и высвобождается из них всякий раз, когда клетки эти лопаются или претерпевают глубокие повреждения. Это же происходит при образовании кровяного сгустка или при приготовлении серума вне организма, а также при кровоизлиянии, или же в брюшной лимфе во время фаголиза. Последний неизбежен при внезапном впрыскивании в брюшную полость посторонних жидкостей, например бульона или физиологической воды, содержащих суспендированные бактерии.

Факты, собранные нами относительно сибирской язвы крыс, составляют целое, все части которого находятся в полной гармонии между собой. Фагоциты этих грызунов заключают в себе бактерицидный фермент — род цитаза, выдерживающего нагревание до 60°.

Цитаз этот очень действителен против бактерий, но при жизни животного он действует только внутри фагоцитов. Это же действие обнаруживается временно и неполно при фаголизе в брюшной полости. Соппротивление крысы по отношению к сибирской язве зависит, следовательно, от деятельности ее фагоцитов. Для того чтобы она обнаружилась, во-первых, надо, чтобы бактерии вызывали положительную химиотаксию у фагоцитов и затем чтобы последние их схватывали и поглощали бы. От этого зависит исход борьбы.

Когда фагоциты оказываются недейтельными, то бактерии размножаются в отечной жидкости, не заключающей бактерицидных цитазов, и переходят в лимфатическую и кровяную плазмы, также неспособные убивать микробов.

Животное может, следовательно, умереть от сибирской язвы, несмотря на присутствие в его теле большого количества бактерицидных цитазов, находящихся там, куда не проникли сибиреязвенные палочки.

Наоборот, в тех случаях, когда фагоциты функционируют как следует, когда они стекаются в угрожаемую область и пожирают впрыснутых микробов, последние приходят в соприкосновение с внутриклеточным цитазом и оконча-

тельно перевариваются им. Тогда организм освобождается от своих врагов и победоносно выносит инфекцию.

Итак, сибирская язва крыс действительно представляет в высшей степени поучительный пример естественного иммунитета. Подробный разбор механизма этой сопротивляемости вполне доказывает нам значительную в ней роль фагоцитов. В этом отношении организм крысы в общем представляет большую аналогию с естественным иммунитетом собаки, птиц и других рассмотренных нами животных. Поэтому мы можем не останавливаться на других примерах сопротивления сибирской язве, которые, кроме того, гораздо чаще касаются естественного иммунитета против ослабленной бактериидии, чем настоящего сибиреязвенного вируса. Столь чувствительные к последнему кролики и морские свинки часто очень хорошо выносят прививку пастеровских вакцин. Во всех этих случаях механизм тот же, как и у крысы и собаки относительно вирулентной сибирской язвы. Впрыснутые в какую бы то ни было часть тела бактериидии вызывают экссудативное воспаление; последнее обуславливает наплыв большого количества лейкоцитов к угрожаемому месту. Клетки эти свободно выполняют свою фагоцитарную функцию и избавляют организм от введенных микробов.

Для того чтобы вполне отдать себе отчет в роли этой реакции, следует впрыснуть под кожу одного уха кролика немного сибиреязвенной вакцины, а под кожу другого уха — такое же количество вирулентных бактериидий. Разница между обоими поразительна. Ухо, привитое вакциной, вскоре становится очагом ограниченного гнойного воспаления, причем все бактериидии поедены лейкоцитами. Наоборот, в другом ухе вокруг впрыснутого вируса наблюдается один серозно-кровяной экссудат, почти или вовсе лишенный лейкоцитов. Бактериидии свободны в этой жидкости и беспрепятственно размножаются в ней. Вирус, не встречая сопротивления, обобщается в организме и вызывает смерть вследствие сибиреязвенной септицемии.

У кроликов же, которым прививают только сибиреязвенные вакцины, лейкоциты преграждают нашествие бактериидий и таким образом останавливают их обобщение.

Естественный иммунитет баранов, кроликов и морских свинок носит также фагоцитарный характер, но обнаруживается только против предварительно ослабленных бацилл. Исследования О. Мечникова¹ относительно воздействия фагоцитов этих животных против обеих пастеровских сибиреязвенных вакцин выяснили существенное при этом значение разрушения микробов лейкоцитами.

Впрочем, все примеры естественного иммунитета к сибирской язве также относительны. Так, курица, выдерживающая сибиреязвенный вирус, способный убить вола или лошадь, погибает от особенной сибиреязвенной разновидности, возвращенной Левиным². Как известно, собака, несмотря на свой столь резкий естественный иммунитет, погибает под влиянием особенной сибиреязвенной палочки, добытой Мартелем.

В сибиреязвенном иммунитете мы имеем дело с бактерицией, способной жить и размножаться в чрезвычайно разнообразных средах. Нам могут возразить, что именно этим и объясняется слабость влияния на нее бактерицидных жидкостей. Чтобы обнаружить это влияние, следовало бы поэтому выбрать микроба, менее легко приспособляющегося к химическому составу среды. Согласно этому рассуждению, мы не можем сделать лучшего выбора при разборе механизма естественного иммунитета некоторых животных видов, как остановившись на чрезвычайно чувствительных патогенных спириллах. Однако не следует забывать, что при этом мы будем иметь дело с представителями крайне незначительного меньшинства патогенных микробов, так как большинство последних, подобно сибиреязвенной палочке, легко культивируются в разнообразных питательных средах.

Спирилла возвратного тифа человека (*Spirochaete Obermeyeri*) — первый патогенный микроб, найденный при исключительно человеческой заразной болезни. Он был открыт уже треть века тому назад и с тех пор все самые искусные

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 145.

² Om Mjältbrand hos Håns, Stockholm, 1897.

бактериологи тщетно пытались культивировать его вне человеческого организма. Сам Кох пробовал решить эту задачу, но, несмотря на свое необыкновенное искусство, и ему это не удалось. Позднее Сахаров¹ в Тифлисе открыл с виду очень похожую спириллу, вызывающую у гусей смертельную септицемию. Он также тщетно пытался культивировать ее. Его последователи не были счастливее в этом отношении.

Итак, вот два микроба, против которых естественный иммунитет должен бы легко наблюдаться и притом производиться совершенно иным способом, чем против сибирской язвы. И действительно, примеры прочного естественного иммунитета против спирилл Обермейера и Сахарова чрезвычайно распространены.

Желая отдать себе отчет в способе, посредством которого морская свинка сопротивляется действию прививки спирилл септицемии гусей (*Spirochaete anserina*), мы впрыскивали гусиную кровь, содержащую множество этих микробов, в брюшную полость морских свинок. Впрыскивание это по обыкновению вызывает исчезновение большинства лейкоцитов вследствие очень резкого фаголиза.

Мы уже знаем, что при этом поврежденные лейкоциты высвобождают известное количество бактерицидного цитаза. Однако, несмотря на это, спириллы остаются невредимыми и обнаруживают большую подвижность в брюшном экссудате. После двух- или трехчасового периода фаголиза в нем начинают вновь появляться все более многочисленные лейкоциты, что не мешает очень быстрому движению спирилл. Даже через семь часов после впрыскивания гусиной крови среди множества вновь прибывших лейкоцитов, некоторые из которых заключают уже красные шарики гуся, находятся еще много чрезвычайно подвижных спирилл. Только позднее начинается поглощение этих микробов лейкоцитами, которые кончают тем, что вполне разрушают и уничтожают их. Этот процесс фагоцитоза очень удобно наблюдаем в висячих каплях, приготовленных из брюшного экссудата привитых

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 564.

свинок. Внимание наблюдателя при этом обращается на некоторых лейкоцитов — макрофагов, выпускающих по одному или по два конусообразных протоплазматических отростка (фиг. 26—28). Эти псевдоподии фиксируются на спираллах, обнаруживающих очень резкие движения, точно они хотят избавиться от захвата лейкоцитом. Иногда спиралле удастся освободиться, но большей частью она обволакивается протоплазмой и все более и более погружается в содержимое лейкоцита. Даже тогда, когда спиралла уже почти целиком поглощена, свободная еще часть ее продолжает двигаться (фиг. 29—31). Движения эти прекращаются только после полного поглощения лейкоцитом. Попав внутрь последнего, спиралла переваривается и через очень короткое время становится совершенно неузнаваемой.

Недавно Савченко¹ воспользовался эпидемией возвратного тифа в Казани, чтобы произвести аналогичные исследования относительно естественного иммунитета морской свинки к спиралле Обермейера. Он наблюдал, что микробы эти, впрыснутые в брюшную полость, остаются живыми в течение 24 и даже 30 часов. Наоборот, те же самые спираиллы, сохраненные вне организма при 37° в их обыкновенной среде, умирают уже через несколько часов (4—7 часов).

Впрыскивание человеческого серума, заключающего спираиллы, вызывает тотчас в брюшной полости свинок фаголиз, за которым следует значительный наплыв лейкоцитов. Но, несмотря на целую армию этих клеток, спираиллы продолжают быстро двигаться. Долгое время микробы избегают жадных фагоцитов; тем не менее последние всегда, в конце концов, поглощают их.

Одни только макрофаги выполняют фагоцитарную роль (фиг. 32—33); микрофаги же упорно обнаруживают вполне отрицательную химиотаксию. А так как микрофаги приходят в брюшную полость только после макрофагов, то понятно, что фагоцитоз наступает не быстро. Савченко приходит к тому выводу, что «в брюшной жидкости естественно не-

¹ Русский архив патологии и т. д., 1900, т. IX, стр. 578 и Савченко и Мелких, Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 502.

восприимчивых животных спириллы погибают вследствие медленного фагоцитоза, а не от действия бактерицидных веществ в брюшной жидкости». Согласно этому результату, он часто наблюдал поглощение макрофагами живых спирилл в висячих каплях, приготовленных из брюшного экссудата привитых морских свинок. Явление это совершается подобно описанному относительно спирилл гуся.

Итак, несмотря на столь большую разницу между спириллами и сибиреязвенной палочкой, с точки зрения приспособления их к окружающей среде — общий результат для всех этих микробов тот же: естественно невосприимчивые животные избавляются от них во всех случаях благодаря фагоцитам.

Было бы совершенно невозможно и бесполезно рассматривать здесь все случаи иммунитета к микробам заразных болезней. Поэтому следует выбрать только несколько типичных примеров, интересных для нашей задачи с общей точки зрения.

Спириллы, историю которых мы сейчас изложили, хорошо сохраняются в перитонеальной жидкости, не изменяя своей формы до тех пор, пока они не захвачены макрофагами. Постараемся рассмотреть теперь механизм, обуславливающий естественный иммунитет против микробов, отличающихся совершенно исключительной чувствительностью к внешним условиям и значительным видоизменениям своей формы, когда они неблагоприятны.

Всего лучше отвечают этому требованию холерные и другие близкие им вибрионы. При неблагоприятных условиях они тотчас превращаются в маленькие шарообразные тела, которые гораздо больше походят на кокки, чем на вибрионы.

Холерные вибрионы заражают лабораторных грызунов, например морскую свинку, только если привить значительное количество их в брюшную полость этих животных. Наоборот, против меньших доз естественный иммунитет чрезвычайно резок.

Взяв разновидность холерных вибрионов средней вирулентности и впрыснув в брюшную полость морской свинки

несмертельную дозу культуры, мы наблюдаем следующие явления¹. Привитые вибрионы быстро плавают в перитонеальной жидкости, из которой исчезли почти все лейкоциты. Остаются только единичные лимфоциты, безразлично относящиеся к явлениям настоящего фаголиза. Но мало-помалу новые лейкоциты стекаются в экссудат и вступают в борьбу с вибрионами, которые сохраняют свою изогнутую форму и полную подвижность до тех пор, пока свободны. В брюшную жидкость приходят главным образом микрофаги. Некоторые из них начинают поглощать вибрионов, но сначала фагоцитоз этот незначителен. Позднее же он становится гораздо деятельнее. Микро- и макрофаги схватывают вполне живых вибрионов. Иногда можно наблюдать их внутри лейкоцитарных вакуолей быстродвигающимися. Но многие из проглоченных вибрионов принимают вид круглых зерен. Это изменение постоянно внутри микрофагов, но совершенно отсутствует в макрофагах (фиг. 34, 35). В конце концов, фагоцитоз становится полным, и организм избавляется от вибрионов исключительно благодаря этой реакции.

Еще через 7 часов после прививки, когда брюшная жидкость, переполненная лейкоцитами, стала густой и мутной, наблюдаются редкие, единичные вибрионы, сохранившие свою форму и нормальную подвижность. Капля такого экссудата, содержащая вне организма при 38°, дает еще через несколько часов обильную культуру очень подвижных микробов.

Из этого приходится заключить, что жидкая часть экссудата неспособна сама по себе разрушить и даже прекратить движения вибрионов, в то время как живые фагоциты поглощают и переваривают их.

Брюшной экссудат, взятый в такой период, когда он уже не заключает больше свободных вибрионов, дает еще в продолжение некоторого времени культуры их. Но вскоре затем посевы экссудата уже остаются стерильными. Это доказывает, что фагоциты, микро- и макрофаги, поглотившие живых вибрионов, окончательно убивают их.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 448.

Если вместо холерного вибриона средней вирулентности взять такого, который совершенно лишен ее, то иногда наблюдают, что часть этих микробов, впрыснутых в брюшную полость нормальной свинки, уже в брюшной жидкости превращается в шарообразные зерна без всякого непосредственного вмешательства фагоцитов. Это зернистое превращение впервые было описано Пфейффером¹, и потому называется пфейфферовским явлением. Оно очень ограничено при естественном иммунитете и, как мы уже показали, происходит только при известных резко определенных условиях. Пфейфферовское явление наблюдается исключительно в брюшной жидкости. Оно наступает вскоре после впрыскивания вибрионов и длится в течение периода фаголиза. Хотя явление Пфейффера не наблюдается в других частях тела морской свинки — ни в подкожной клетчатке, ни в передней камере глаза, — это нисколько не мешает животному отлично выдерживать прививку вибрионов. Но даже и в брюшной полости легко устранить зернистое перерождение вибрионов простым предупреждением фаголиза. Когда в брюшную полость морской свинки впрыскивают постороннюю жидкость, способную возбуждать фагоцитарную деятельность, как, например, телячий бульон, физиологическая вода, моча и т. д., то сначала наступает временный фаголиз. Но за этой стадией следует другая, во время которой лейкоциты становятся очень многочисленными и гораздо выносливее.

Если, воспользовавшись этим периодом возбуждения лейкоцитов, впрыснуть сколь возможно ослабленные вибрионы, то последние тотчас становятся добычей перитонеальных фагоцитов, причем пфейфферовское явление вовсе не обнаруживается.

Итак, очевидно, что это внеклеточное разрушение вибрионов, иногда наблюдаемое в брюшной полости, действительно зависит от цитаза, высвободившегося из лейкоцитов во время их временного повреждения.

Разобрав механизм естественного иммунитета относительно некоторых бацилл, спирилл и вибрионов, интересно

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 1.

установить, приложимы ли те же законы и к коккам? Выбор последних не затруднителен, так как можно одинаково успешно остановиться на стафило-, пневмо-, стрепто- или гонококках.

Если мы остановимся именно на стрептококках, то это исключительно вследствие того, что естественный иммунитет против них особенно привлек внимание некоторых наблюдателей. Другое преимущество стрептококка заключается в том, что к нему обнаруживает высшую степень невосприимчивости такое удобное лабораторное животное, как морская свинка. Бордэ¹ сделал в моей лаборатории исследование на эту тему.

Он видел, что впрыскивание стрептококка в брюшную полость вызывает в ней сильный лейкоцитоз, приводящий к полному разрушению микробов. Лейкоциты быстро поглощают и уничтожают большинство стрептококков; из них остаются свободными только некоторые одиночные, которые защищаются, выделяя вокруг себя светлый пояс; но и они, в конце концов, становятся добычей жадных фагоцитов.

Фагоцитоз происходит и тогда, когда доза впрыснутых микробов увеличена, но некоторым стрептококкам удается при этом остаться свободными. Тогда развивается целое новое поколение, отличающееся толщиной своей предохранительной оболочки. Несмотря на сильный наплыв лейкоцитов, последние больше не поглощают микробов; это приводит к их обобщению в организме и к смерти животного.

При известных и определенных условиях естественный иммунитет может быть, следовательно, устранен. Бордэ пожелал узнать, прекращается ли при этом деятельность фагоцитов вследствие того, что движения их парализованы, или от какого-нибудь другого болезненного состояния? Для того чтобы решить это, он впрыскивал в брюшную полость морских свинок некоторое количество культуры *Proteus vulgaris* в тот момент, когда стрептококки начинали брать верх в борьбе с лейкоцитами. Через короткое время палочки *Proteus vulgaris* становились добычей фагоцитов, которые

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 177.

в то же время отказывались поглощать стрептококков (фиг. 36).

В брюшной полости происходил род подбора микробов. Протеусы исчезали вследствие фагоцитоза, в то время как стрептококки благоденствовали в экссудативной жидкости и размножались в ней все больше и больше.

Опыт этот легко удастся и совершенно ясно показывает разницу между положительной чувствительностью лейкоцитов (к протеусу) и отрицательной (к стрептококку).

Присоединяясь к общепринятому воззрению, Б о р д э считает эту чувствительность химиотаксией, т. е. ощущением химического состава окружающей среды. Повидимому, вещество, вызывающее химиотаксию лейкоцитов, нелегко диффундирует и, следовательно, не находится в виде раствора в плазме брюшного экссудата. Иначе лейкоциты отстранялись бы не только от стрептококков, но и от маленьких палочек протеуса, смытых той же отталкивающей жидкостью.

Вещество, вызывающее отрицательную химиотаксию, скорее заключено в сфере микроба, освобождается с трудом и на незначительное расстояние.

М а р ш а н¹ возобновил эти исследования в лаборатории Дени, в Лувене. Он изучил естественную невосприимчивость к стрептококку у морской свинки, у кролика и у собаки. Это привело и его к тому заключению, что фагоцитоз есть главное орудие защиты названных животных против одного из самых опасных патогенных микробов. Из одной стрептококковой колонии М а р ш а н добыл две различные разновидности; одна из них очень вирулентна для кролика; против другой же он обнаруживает чрезвычайно сильное естественное сопротивление. Иммуитет при этом зависит от деятельности фагоцитов, разрушающих микробы обыкновенным способом. М а р ш а н делает следующий общий вывод из своих наблюдений: «ослабленный стрептококк тот, который легко поедается фагоцитами», а «очень вирулентный стрептококк тот, которого лейкоциты отвергают». И он при-

¹ Archives de médecine expérimentale, 1898, т. X; стр. 253.

бавляет, что «стрептококк вирулентен, потому что он не поглощен фагоцитами» (1. с., стр. 270).

До сих пор, следовательно, мнения Маршана и Бордэ сходны; но они расходятся, начиная с объяснения причины различной деятельности лейкоцитов. Маршан отказывается применить к этому случаю теорию химиотаксии. Он предполагает, что «фагоцитоз зависит от какого-то физического свойства микроба и, следовательно, связан с осязательной способностью лейкоцитов» (стр. 292). Однако опыты, на основании которых он делает этот вывод, нельзя признать вполне доказательными. Так, например, он наблюдал, что ослабленные стрептококки, перенесенные в жидкость вирулентной культуры, точно так же поедаются фагоцитами, как если их одних впрыснуть животному. Следовательно, по его мнению, жидкость вирулентной стрептококковой культуры не содержит растворимого вещества, способного вызывать отрицательную химиотаксию лейкоцитов. Но доказано ли, что вещество это неизбежно должно переходить в фильтрат ядовитой культуры? Если оно, как мы предполагаем, тесно связано со слизистым поясом микроба, то легко может остаться в нем и не перейти сквозь фильтр в сколько-нибудь заметном количестве. Хотя вопрос этот решен и не окончательно, но все вероятия на стороне химиотаксической теории.

Маршан также исследовал, нельзя ли объяснить иммунитет к ослабленному стрептококку бактерицидной способностью жидкостей невосприимчивых животных. Он получал точные и постоянные результаты.

Кровяная сыворотка животных этих никогда не обнаруживала никакого бактерицидного свойства против стрептококка. Как ослабленная, так и вирулентная разновидности отлично развивались в сыворотке кролика, собаки и морской свинки.

Еще недавнее Валгрэн¹ возобновил изучение иммунитета кролика к стрептококку. В своих выводах он вообще

¹ Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie, 1899, т. XXV, стр. 206.

согласен с его предшественниками. Как и они, он видел, что если впрыснутый микроб не очень вирулентен, то фагоцитоз наступает вскоре после прививки в брюшную полость и длится все время, пока есть свободные стрептококки. Наоборот, в случаях, когда разновидность микроба ядовитее, то происходит временный фагоцитоз только в начале заражения; но стрептококки приспособляются в борьбе с лейкоцитами и отталкивают их на расстояние.

Размножение микробов продолжается беспрепятственно, и вскоре животное погибает от обобщенной инфекции.

Валгрен думает, что продукты разрушенных лейкоцитов могут иногда играть известную роль в защите организма против стрептококка.

Так как механизм иммунитета по отношению к трем главным бактериальным группам — бациллам, спириллам (вместе с вибрионами) и кокками — представляет очень большую аналогию, то может казаться излишним продолжать разбор этого явления.

И, однако, наш обзор не был бы полным, если бы мы не упомянули об естественном иммунитете животного организма против микробов, отличающихся особенной ядовитостью. В этой группе первое место бесспорно занимает бацилл столбняка.

Должно казаться очень странным, что такие чувствительные к тетанусу животные, как морская свинка и кролик, в то же время имеют естественную невосприимчивость к тетанической палочке. И, однако, этот столь парадоксальный факт был установлен неоспоримым образом Вальяром и его сотрудниками Венсаном и Ружэ¹. Если одному из упомянутых животных привить небольшое количество тетанической культуры, то у него вскоре разовьется столбняк.

После инкубационного периода известные мускулы сокращаются и столбняк из местного переходит в общий и ведет к смертельному исходу. Но если впрыснуть гораздо

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. i; 1892, т. VI, стр. 385; 1893, т. VII, стр. 755.

большее количество бацилл, предварительно устранив тетанический токсин, выделенный в культурную жидкость, то животные выдерживают прививку без всяких признаков столбняка. Этот неоднократно повторенный опыт всегда приводит к тому же результату.

Он вполне доказывает, что тетаническая палочка, лишенная содействия своего токсина, встречает чрезвычайно действительный отпор в столь чувствительном к нему организме. В чем же состоит этот отпор? Предполагали, что в болезни, представляющей такой резкий характер отравления, как tetanus, защита организма несколько не зависит от деятельности фагоцитов.

Поэтому В а л ь е р и В е н с а н были совершенно готовы не приписывать им никакой роли в вышеупомянутом примере естественного иммунитета.

Несмотря на это, подробный разбор фактов привел их к совершенно обратному выводу. Морские свинки и кролики, привитые большим количеством тетанических спор и палочек, не заражаются столбняком только благодаря усиленной деятельности фагоцитов. За прививкой вскоре следует очень значительный наплыв лейкоцитов, переполняющихся спорами и палочками без малейшего вреда для себя. Будучи поеденными, микробы становятся безвредными.

Споры не прорастают внутри фагоцитов, но, наоборот, претерпевают в них сильные повреждения и через более или менее продолжительное время вполне исчезают.

Когда, наоборот, тетанические споры и палочки привиты вместе со своим предсуществующим токсином, то последний вызывает отрицательную химиотаксию в лейкоцитах. Они отстраняются от микробов и дают им возможность размножаться и выделять новые количества яда.

Естественный иммунитет организма против тетанической палочки устраняется всякий раз, когда что-нибудь мешает фагоцитарной защите.

При естественных условиях всего чаще помогают тетанической инфекции содействующие микробы. Они отвлекают лейкоцитов от достаточно быстрого поглощения спор, которое бы помешало последним прорасти. Этот основной резуль-

тат, установленный Вальяром и Венсаном, часто оспаривался недостаточными опытами (Санчес-Толедо, Клипштейном, Ронкалли); но впоследствии он был вполне подтвержден. Приводим случаи, когда тетанические споры, избавленные от токсина, тем не менее вызывали даже смертельный столбняк. Последний всегда развивался, когда прививали маленькую частицу тетанической агарной культуры, предварительно нагретой до 85° , чтобы разрушить токсин ее.

Вальяр и Руже доказали, что при этих условиях лейкоциты проникают только в поверхностный слой агара; споры же прорастают и бациллы размножаются в его глубоких слоях. Можно точно так же вызвать у животных смертельный столбняк, прививая им споры, избавленные от токсина нагреванием, но смешанные со стерилизованной землей. Частицы последней защищают споры от нападения фагоцитов и дают им возможность прорасти и отравить организм. Такое же действие производит молочная кислота, разрушая и ослабляя фагоциты.

Вторичные микробы, безобидные сами по себе, также мешают фагоцитозу, способствуя этим самым интоксикации.

Приведенные факты служат общим правилом для нескольких видов патогенных, анаэробных бактерий. Так, Бессон¹ показал, что септический микроб не в состоянии сам по себе вызвать септицемию и требует для этого содействия других микробов. Лекленш и Валле² распространили этот закон относительно бацилла симптоматического карбункула (*Bacillus Chauvæi*), столь важного вследствие вызываемой им эпизоотии рогатого скота. Споры этого микроба, нагретые до $80-85^{\circ}$, теряют свой предсуществующий токсин и становятся не способными вызвать инфекцию. Здесь также споры вскоре после прививки становятся добычей фагоцитов, задерживающих их, мешающих им прорасти и обнаружить свое патогенное действие. Но если к этим нагретым спорам прибавить известное количество токсина, то

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 179.

² Ibidem, 1900, т. XIV, стр. 202.

они прорастают в тканях и вызывают типическое заболевание. Если смешать нагретые споры со стерилизованным песком и если чистым образом привить их вместе морским свинкам, то они почти всегда заражаются смертельным симптоматическим карбункулом. Споры поверхностных частей песочных комков легко поедаются фагоцитами; но те, которые заключены внутри комков, на время защищены ими от этих клеток и могут поэтому прорасти, как только жидкость организма смочит их.

Если песок со спорами заключить в бумажный мешочек, то они еще более защищены от фагоцитов; это позволяет почти всем спорам прорасти и всегда вызывает смертельную инфекцию. Лекленш и Валлэ заключают из своих опытов, что «достаточно механически защитить споры, чтобы получить инфекцию. При этом невозможно сослаться на изменение вирулентности, как тогда, когда к вирусу присоединяют химическое вещество. Исключительная роль фагоцитоза в защите совершенно явственна» (стр. 221).

История этих трех анаэробных микробов вполне доказывает, что естественный иммунитет против них не зависит ни от бактерицидного свойства жидкостей, ни от какого-нибудь антитоксического свойства их, ни от неспособности микроба выделять свой токсин в жидкости невосприимчивого организма. Причина этого иммунитета сводится исключительно к фагоцитарной реакции, мешающей микробам произвести свои яды.

Все сказанное относительно естественного иммунитета позвоночных касается сопротивления их против бактерий. Но, быть может, невосприимчивость к микробам других групп зависит от иных причин, с которыми мы еще недостаточно ознакомили читателя? Между низшими растениями существуют еще бластомицеты (торулы и дрожжи), способные вызывать инфекции, как мы это видели на примере болезни дафний.

И действительно, некоторые наблюдатели пришли к заключению, что различные бластомицеты, введенные в невосприимчивый организм, уже через несколько часов вполне разрушаются в нем, без всякого содействия фагоцитоза.

Так, Иона¹ объясняет исчезновение дрожжей, впрыснутых в вены или в брюшную полость кроликов, исключительно влиянием бактерицидной способности кровяной жидкости.

Жилкин² присоединяется к этому воззрению. Он впрыскивал кролику пивные дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) и видел, что они вскоре исчезают. По мнению этого наблюдателя, «разрушение дрожжей происходит при помощи плазматических соков» и «зависит от специфического свойства жидкостей организма, природа которых по существу совершенно неизвестна». Фагоцитоз не играет никакой роли в этом явлении. Спешу добавить, что уже до появления двух приведенных работ на ту же тему появилась статья Шаттенфро³.

Этот исследователь, делавший свои опыты в лаборатории Бухнера в Мюнхене, очень хорошо видел и описал разрушение впрыснутых дрожжей фагоцитами. Его опыты относительно бактерицидной способности крови и жидкостей, наоборот, дали отрицательный результат. Это свидетельство имеет тем большее значение, что исходит из школы, признающей бактерицидное свойство крови главнейшим орудием защиты организма. Факты, описанные Шаттенфро, совершенно точны и были подтверждены Скшиваном⁴ в моей лаборатории. Последний не ограничился впрыскиванием обыкновенных дрожжей (розовые дрожжи, *Saccharomyces Pastorianum*), но также прививал морским свинкам патогенные дрожжи, изолированные Кюртисом⁵ из миксоматозной опухоли человека. Морская свинка невосприимчива к маленьким дозам этих дрожжей, но большие убивают ее. Скшиван убедился в том, что поглощение непатогенных дрожжей производится с большой быстротой. Так, *Saccharomyces Pastorianum* в брюшной полости свинки фагоцитируется уже через два часа, почти исключительно

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1897, т. XXI, стр. 147.

² Archives de médecine expérimentale, 1897, т. IX, стр. 881.

³ Archiv für Hygiene, 1896, т. XXVI, стр. 234.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 770.

⁵ Ibidem, 1896, т. X, стр. 448.

микрофагами. Несколько часов (3—4) после впрыскивания посев брюшного экссудата не дает больше культур.

Патогенные дрожжи К ю р т и с а, наоборот, гораздо больше сопротивляются действию фагоцитов. После периода фаголиза в брюшной полости вновь прибывшие многочисленные лейкоциты начинают захватывать дрожжевые клетки. Большой частью по несколько макрофагов соединяются вокруг одного дрожжевого шарика, принимая таким образом очень характерный вид, как бы розана. Иногда макрофаги эти сливаются между собой, образуя гигантскую клетку, в центре которой находится дрожжевая клетка. Последняя защищается против фагоцитоза выделением толстой оболочки. Борьба между этими двумя живыми элементами довольно продолжительна. Через 24—48 часов после впрыскивания все дрожжи окружены фагоцитами, между которыми микрофаги встречаются только в виде исключения. Но паразиты остаются живыми еще от 4 до 6 дней после впрыскивания их в брюшную полость; это доказывается проращиванием культур, посеянных из экссудата. Дрожжи, следовательно, были окружены фагоцитами, будучи еще вполне живыми. С к ш и в а н у, подобно Ш а т т е н ф р о, не удалось обнаружить какой бы то ни было микробицидной способности жидкостей по отношению к этим бластомицетам.

Итак, несомненно, что сопротивляемость организма против дрожжей следует тем же правилам, как и защита его против бактерий.

Микробы животного происхождения гораздо реже в заразных болезнях, чем микроскопические растения. Невозможность культивировать их вне организма еще более затрудняет исследование. Тем не менее существуют факты, указывающие на средства, которыми защищается невосприимчивый организм против некоторых паразитических простейших. Между последними одну из главных ролей играют трипаномы. Один из видов этого рода (*T. Lewisi*) производит заразную болезнь крыс и особенно пасюка (*Mus decumanus*).

Кровь этих грызунов часто содержит очень большое количество жгутиковых паразитов, которые хорошо сохра-

няются в серуме, приготовленном из крови заболевших животных. Лаверан и Мэниль¹ впрыскивали дефибрированную кровь, содержащую многочисленные трипанозомы, в брюшную полость морских свинок, обладающих естественным иммунитетом против этих паразитов. Последние сохраняются живыми в течение нескольких дней, а затем вполне исчезают.

При этом организм избавляется от трипанозом благодаря тому, что фагоциты брюшного экссудата также поглощают их. Лаверан и Мэниль, исследуя висячие капли из перитонеального экссудата своих морских свинок, наблюдали поедание трипанозом лейкоцитами. Жизненность паразитов обнаруживалась быстротой их движений. С той минуты, как они были захвачены макрофагами, исчезновение их наступало необыкновенно скоро.

В этой главе мы пытались представить читателю целый ряд явлений, наблюдаемых при естественном иммунитете животных. Мы рассмотрели сопротивление организма против главнейших бактериальных групп; мы остановились на таких, которые наиболее способны приспосабливаться к различным средам, и на других, которые, наоборот, представляют пример наиболее чувствительных и требовательных микробов.

Мы рассмотрели иммунитет по отношению к бластомицетам и паразитическим низшим животным. Всюду у низших животных, как и у всех классов позвоночных, мы всегда наблюдали то общее явление, что главнейшим и постоянным фактором естественного иммунитета является сопротивление фагоцитов.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, сентябрь.

ГЛАВА VII

МЕХАНИЗМ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ МИКРОБОВ

Разрушение микробов при естественном иммунитете есть резорбирование. — Роль воспаления при естественном иммунитете. — Существенное значение микрофагов в иммунитете против микробов. — Химиотаксия лейкоцитов и поглощение микробов. — Фагоциты способны поглощать живых и вирулентных микробов. — Переваривание микробов внутри фагоцитов совершается чаще всего в слабокислой среде. — Бактерицидные свойства серумов. — Фагоцитарное происхождение бактерицидного вещества. — Теория выделения бактерицидного вещества лейкоцитами. — Сравнение бактерицидных свойств серумов и кровяных плазм. — Бактерицидное вещество серума не должно быть рассматриваемо как продукт выделения лейкоцитов; оно остается внутри фагоцитов, пока последние невредимы. — Цитазы. — Два вида цитазов: макро- и микроцитазы. — Цитазы суть эндоэнзимы, приближающиеся к трипсинам. — Изменение способности окрашивания и формы микробов внутри фагоцитов. — Отсутствие и редкость фиксаторов в серуме естественно иммунных животных. — Агглютинация не играет никакой существенной роли в механизме естественной невосприимчивости. — Отсутствие антитоксических свойств в жидкостях организма при естественном иммунитете. — Фагоциты уничтожают микробов, причем до поглощения последних токсины их не нейтрализованы.

Факты, изложенные в предыдущей главе, дают нам полное право заключить, что разрушение микробов сводится к их резорбированию фагоцитами.

Итак, мы возвращаемся к уже изученному вопросу, относительно которого мы пытались установить несколько основных правил.

Введем ли мы в животный организм чуждую кровь, семянные тела его же или иного вида, или какие бы то ни было другие клетки, прежде всего наступает ограниченное

воспаление с выхождением большого количества белых шариков, подобно тому как мы видели при проникновении микробов в ткани или полости невосприимчивых животных.

Вместо асептического воспаления, наблюдаемого при резорбировании клеток, при антимикробной невосприимчивости на месте проникновения микробов происходит септическое воспаление. Краснота и жар при этом слабы, жидкая часть экссудата незначительна, но воспаление это главным образом характеризуется большим количеством лейкоцитов, стекающихся к угрожаемой области.

Это постоянство воспалительной реакции при естественном иммунитете служит лучшим доказательством того, что воспаление полезно для организма, особенно при его борьбе против нашествия микробов.

Посвятив разработке этого вопроса целый том сравнительной патологии воспаления, мы смело можем здесь не рассматривать его. Со времени напечатания моей книги появилось большое количество статей о воспалении, но ни одна из них не нарушила в чем бы то ни было основных положений фагоцитарной теории процесса воспаления. В настоящее время уже принято очень большим числом ученых всех стран, что явление это действительно составляет благотворительную реакцию организма. Поэтому бесполезно еще раз настаивать на этом.

Хотя относительно внутреннего механизма воспаления еще и остается несколько недостаточно выясненных пунктов, однако уже вне сомнения, что чувствительность клеточных элементов, играющих роль при этом, составляет один из существенных факторов. Нервные клетки, управляющие расширением сосудов; эндотелиальные клетки, пропускающие лейкоциты; сами лейкоциты, выходящие из сосудов, чтобы направиться к месту проникновения микробов, — все эти элементы должны, очевидно, особенным образом воспринимать ощущения.

При естественном иммунитете фагоциты обнаруживают положительную химиотаксию и эта форма чувствительности составляет необходимое условие для существования иммунитета и для уничтожения микробов.

В 8-й лекции моей книги о воспалении я изложил уже основные факты, на которых зиждется теория химиотаксии лейкоцитов.

В течение этих последних 10 лет было собрано большое количество данных, подтверждающих результаты, полученные Лебером, Массаром, Бордэ и многочисленными их последователями.

В то время как при резорбировании красных шариков и животных клеток вообще главную роль играют макрофаги,— в естественном иммунитете против микробов положительная химиотаксия обнаруживается микрофагами еще более, чем макрофагами. Когда при рассматривании воспалительного экссудата в нем замечают большое преобладание микрофагов, то это всегда указывает на вмешательство микробов. Даже в тех случаях, когда последние уничтожаются преимущественно макрофагами (как при сопротивлении организма против туберкулезных бацилл), — в начале все-таки наблюдается сильный наплыв микрофагов. Чувствительность этих двух главных категорий фагоцитов часто представляется очень различной.

Читателю стоит вспомнить пример спирилл, которых поглощают и уничтожают исключительно макрофаги; они одни обнаруживают в этом случае достаточную положительную химиотаксию у морской свинки.

Наоборот, во многих других примерах естественной невосприимчивости роль макрофагов ступевывается перед деятельностью микрофагов.

Приблизившись к микробам, подвижные фагоциты должны выполнить второй физиологический акт в естественном иммунитете. Он состоит в поглощении микробов. Иногда лейкоциты сразу пожирают целые скопления их и тогда очень быстро совершают свою функцию. В других же случаях, особенно когда дело идет о подвижных микробах, как спириллы Обермейера или Сахарова, поглощение производится труднее и требует особенных условий. Так, чтобы захватить спириллу, макрофаг морской свинки должен выдвигать очень длинные конические отростки. При поглощении микробов никогда не наблюдается процесса, подоб-

ного тому, которым макрофаги захватывают красные шарики птиц или другие животные клетки.

Некоторые наблюдатели высказали мысль, будто микробы сами проникают внутрь клеток и что для этого фагоцитам вовсе не нужно захватывать их помощью протоплазматических отростков.

Несомненно, что некоторые микробы действительно проникают внутрь клеток помимо всякого фагоцитоза. Такой пример представляют малярийный и ему подобные паразиты, проникающие в красные кровяные шарики.

Но здесь мы имеем дело с амебоидными организмами, вполне способными прободать оболочку красного шарика помощью своих псевдоподий. Бактерии же никогда не обладают амебоидными движениями и потому лишены возможности проникнуть этим путем внутрь клеток. Существует, однако, несколько очень редких примеров такого внедрения. Так, Биццоро¹ описал спириллы, встречающиеся внутри эпителиальных клеток желудка собаки. Но в этом случае они проникают внутрь вакуолей, открытых на поверхности клеток, благодаря своей очень сильной подвижности. Вероятно, при этом спириллы, привлеченные веществом, выделяемым эпителиальными клетками, приближаются к ним и пользуются их маленькими отверстиями, чтобы пройти в выделительные вакуоли.

Вообще же живые и даже очень подвижные бактерии не в состоянии проникнуть внутрь клеток. Так, часто можно наблюдать, как спириллы возвратного тифа или септицемии гусей по соседству лейкоцитов производят спиральные движения, направленные к поверхности этих клеток, но никогда не могут проникнуть в них. Наоборот, когда лейкоцит направляет свои отростки к спирилле, то поглощение происходит в несколько минут. В экссудате или в селезенке животных, умерших от сибирской язвы, часто видны большие количества бактеридий в непосредственном соседстве лейкоцитов или клеток селезеночной пульпы; но ни один из

¹ Archiv für mikroskopische Anatomie, 1893, т. XLII, стр. 156.

этих микробов не находится внутри их. Никогда также не наблюдали, чтобы бактерии, обильно развивающиеся в экссудате вне организма, проникали бы внутрь мертвых лейкоцитов, находящихся совершенно около них. Наоборот, микробы растут возле последних, в свободных между ними промежутках.

Алмквист¹ недавно описал процесс, посредством которого микробы могут проникать внутрь мертвых лейкоцитов. Он берет белые кровяные шарики млекопитающих, смешивает их с бактериями и все вместе центрифугирует в течение некоторого времени.

Благодаря этому непродолжительному соприкосновению микробы заключаются внутри лейкоцитов. Алмквист не относит этого явления к фагоцитозу в строгом смысле слова, т. е. к поглощению микроба активными движениями лейкоцитов. Но в его опытах также недостаточно доказано, что клетки действительно мертвы. Он думает, что относительно низкая температура (ниже 15°) устраняет возможность амебондных движений лейкоцитов теплокровных животных. Но это рассуждение не соответствует действительности. Несомненно, что лейкоциты человека и теплокровных животных совершенно способны двигаться и поглощать посторонние тела при температуре ниже 15°. Мы много раз могли убедиться в точности этого факта. Во всяком случае совокупность данных, из которых мы привели несколько примеров, не оставляет никакого сомнения в том, что поглощение микробов, лишенных амебондных протоплазматических отростков, совершается посредством живой протоплазмы лейкоцитов.

Чтобы рассеять последние колебания читателя, стоит ему напомнить приведенный в предыдущей главе опыт Бордэ с примером отношения лейкоцитов брюшной полости свинки к впрыснутым в нее стрептококкам и протеусам. Лейкоциты брюшной полости предоставляют вирулентным стрептококкам свободно размножаться, не поглощая ни

¹ Zeitschrift für Hygiene, т. XXXI, стр. 507. См. критику Подвысоцкого в Русском архиве патологии, 1899, т. VIII, стр. 257.

одного из них; наоборот, они очень быстро пожирают впрыснутых позднее бацилл протеуса, которые все оказываются внутри этих лейкоцитов.

Прежде думали, что лейкоциты, наполненные микробами, являются для них хорошей средой культуры и что, кроме того, они служат для перенесения их из одной части живого организма в другую. Это мнение часто высказывалось, но всегда бездоказательно. В настоящее время вполне доказано, что оно ошибочно. За немногими исключениями микробы находят внутри фагоцитов очень неблагоприятную среду. Большей частью они погибают в них; когда же дело касается очень стойких микробов, как, например, туберкулезной палочки у невосприимчивых к ней животных или эндоспор некоторых бактерий, то, не будучи всегда уничтоженными, они поставлены в невозможность расти и размножаться.

Позднее было высказано другое мнение, а именно, что фагоциты могут поглощать только микробов, предварительно убитых каким-то веществом, находящимся вне этих оборонительных клеток.

Это мнение так же ошибочно, как и вышензложенное. Фагоциты вполне способны схватывать и пожирать совершенно живых микробов. Стоит припомнить по этому поводу факты, приведенные нами в предыдущей главе относительно живых бактеридий, поглощенных лейкоцитами различных животных, или же историю спирилл, сохранявших свою подвижность до полного обволакивания их протоплазматическими отростками лейкоцитов морской свинки. Как было сказано в той же главе, удалось убедиться в поглощении вне организма живых жгутиковых инфузорий лейкоцитами невосприимчивых животных.

Кроме этих, уже достаточно многочисленных фактов, можно было бы еще привести и другие в подтверждение того основного положения, что фагоциты обладают всеми средствами для поглощения живых микробов. Уже в своих первых работах о фагоцитозе я приводил пример у беспозвоночных амeboидных клеток, содержащих подвижных бактерий¹

¹ Arbeiten des zoologischen Instituts zu Wien, 1883, т. V, стр. 160.

и пример лейкоцитов лягушки, наполненных подвижными бациллами искусственной септицемии¹. С тех пор число подобных примеров значительно возросло. Нет ничего легче, как наблюдать фагоцитирование живых бактерий *in vitro*. Для этого берут каплю лимфы у лягушки и прибавляют к ней палочки синего гноя. Вскоре затем можно присутствовать при борьбе лейкоцитов с этими очень подвижными бактериями и затем наблюдать внутри пищеварительных вакуолей их быстрые и резкие движения.

Тот же результат может быть достигнут другим способом, который одновременно дает понятие о вирулентности микробов, поглощенных фагоцитами. Часто высказывалась мысль, что фагоциты захватывают только микробов, лишенных вирулентности предварительным действием жидкостей организма. Ввиду этого старались открыть ослабляющее действие последних. В предыдущей главе было уже отвечено на это возражение. Мы привели случаи, в которых экссудат невосприимчивых животных, заключающий одних поглощенных фагоцитами микробов, в то же время оказывался очень вирулентным для чувствительных животных. Вопрос этот разбирался по поводу сибирской язвы лягушки, относительно которой было сделано несколько работ, давших вполне определенный результат. Бациллы, поглощенные лейкоцитами этого животного, очень долго сохраняют полную вирулентность. Экссудаты, содержащие бактеридий, бо́льшая часть которых уже потеряла способность нормально окрашиваться анилиновыми красками и которые находятся исключительно внутри фагоцитов, тем не менее вызывают смертельную сибирскую язву у чувствительных животных, как мышь и морская свинка. Мэн и ль установил тот же факт относительно экссудата пресноводных рыб, невосприимчивых к сибирской язве. То же приложимо и к экссудатам собак и куриц, привитых сибиреязвенной палочкой.

Задолго до этих опытов с сибирской язвой Пастер² нашел, что вирус куриной холеры (вызывающий у морской

¹ Biologisches Zentralblatt, 1883, стр. 562.

² Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, 1880, т. XC, стр. 952.

свинки легкое заболевание с образованием нарывов) продолжительное время сохраняет свою ядовитость в гною. Когда он прививал кролику маленькие количества гноя морской свинки, образовавшегося на месте прививки коккобацилла куриной холеры, то кролик умирал от быстрой и обобщенной инфекции. Впоследствии удалось убедиться, что микробы куриной холеры в экссудатах морской свинки легко становятся добычей лейкоцитов.

Следовательно, закон, по которому фагоциты захватывают живых микробов, сохранивших свою первоначальную вирулентность, касается вообще всех животных, одаренных естественным иммунитетом.

Попав внутрь фагоцитов, микробы или окружаются прозрачной жидкостью, скопленной в виде вакуолей, или находятся прямо в протоплазме. В обоих случаях они подвергаются перевариванию, которое большей частью вполне растворяет их. Однако не всегда бывает легко составить себе понятие об условиях, в которых совершается это внутриклеточное пищеварение.

В прежние времена¹ я употреблял слабый раствор везуина для того, чтобы определить, в каком состоянии находятся внутри лейкоцитов поглощенные ими микробы. Мне удалось установить, что живые бактерии не окрашиваются этим раствором, в то время как мертвые принимают более или менее темнокоричневую окраску.

Благодаря этой реакции я мог доказать, что в случае иммунитета поглощенные бактерии убиты внутри фагоцитов.

Нейтральнокрасная краска Эрлиха дает нам еще другие очень драгоценные указания. Краска эта вполне безвредна для живых элементов, в то же время очень точно определяет кислотность или щелочность их. Плато² в Бреславе сделал многочисленные исследования окраски микробов слабым раствором (1%) этого вещества. Он нашел, что свободные микробы остаются в нем живыми, вовсе не окрашиваясь им. Наоборот, те же микробы, но поглощенные фа-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1887, т. I, стр. 325.

² Archiv für mikroskopische Anatomie, 1900, т. LVI, стр. 868.

гоцитами, окрашиваются внутри их в более или менее резкий красно-коричневый цвет. Большинство этих окрашенных микробов не обнаруживает больше никакой жизненности; но некоторые из них, несмотря на очень резкую окраску, тем не менее несомненно живы. П л а т о настаивает на том, что для того, чтобы поглощенные микробы были окрашены, необходимо, чтобы фагоциты были живы, потому что вскоре после смерти этих клеток наступает обесцвечивание как микробов, так и внутриклеточных зерен. Когда к экссудату, в котором лейкоциты мертвы, прибавляют нейтральнокрасный раствор, то ни живые, ни мертвые микробы не окрашиваются. Я сам проверил точность этих фактов, и Г и м м е л ь¹, выполнивший на эту тему подробную работу в моей лаборатории, подтвердил их многочисленными примерами. В III и IV главах этого сочинения я уже привел доводы в пользу того, что окраска поглощенных микробов указывает на существование слабокислой реакции внутри фагоцитов. Последняя обнаруживается то в пищеварительных вакуолях, то на микробах, находящихся непосредственно в протоплазме (фиг. 38).

Когда фагоцит жив, то кисловатый сок, наполняющий его вакуоли или пропитывающий поглощенных микробов, не смешивается с всегда щелочной протоплазмой. Но смешение это легко наступает вскоре после смерти фагоцита, причем щелочность протоплазмы совершенно достаточна для нейтрализации и даже для подщелочения слабокислых соков. Это объяснение совершенно вяжется со всеми данными, собранными до сих пор относительно окрашивания поглощенных микробов нейтральнокрасным раствором.

Однако не все фагоцитированные микробы окрашиваются вышеуказанным способом. Туберкулезные бациллы даже при естественном иммунитете остаются внутри фагоцитов бесцветными или же принимают только очень бледный, соломенножелтый цвет. Г и м м е л ь наблюдал это на палочках птичьего туберкулеза, поглощенных лейкоцитами брюшной полости морской свинки, невосприимчивой к этому микробу.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1902, т. XVI.

Можно было бы думать, что столь упорная оболочка туберкулезных бацилл, благодаря своему восковому слою, мешает проникновению кислого сока лейкоцитов. Но несколько других видов бацилл, точно так же выдерживающих обесцвечивание кислотами, хотя и поглощены фагоцитами, однако окрашиваются в яркокрасный цвет от нейтрально-красного раствора. Таковы, например, бациллы Меллера и другие, подобные им. Поэтому правдоподобнее, что в вышеуказанном случае настоящих туберкулезных бацилл реакция в лейкоцитах не кислая, а щелочная. Этот вывод подтверждается примером гигантских клеток *Meriones Schawii*, обнаруживающего сильную естественную сопротивляемость к бациллам человеческого туберкулеза¹. Последние, поглощенные фагоцитами *Meriones*, выделяют многочисленные концентрические оболочки, которые пропитываются известковыми фосфатами. Это приводит к смерти бацилл, и от них остаются одни известковые оболочки. Уже одно осаждение известковых солей вокруг оболочек бацилл указывает на щелочную реакцию среды. Действие некоторых красящих веществ вполне подтверждает это. Так, гигантские клетки окрашиваются в темнофиолетовый цвет серно-конъюгированным ализарином, что вполне указывает на очень явную щелочную реакцию.

Итак, мы приходим к тому общему выводу, что фагоцитарное пищеварение большей частью совершается в слабокислой среде, но может, однако же, происходить и в щелочной.

При настоящем положении наших знаний невозможно точно определить природу кислоты, выделяемой фагоцитами. Коссель² высказал предположение, что внутриклеточное пищеварение микробов производится нуклеиновой кислотой, выделяемой ядом клеточки и скопляющейся в вакуолях фагоцитов. В пользу этого предположения Коссель приводит тот факт, что нуклеиновая кислота явно бактерицидна и уби-

¹ Мечников. Лекции сравнительной патологии воспаления.

² Archiv für Physiologie, 1893, стр. 164.

вает некоторых патогенных микробов, причем получается осадок, состоящий из белка и нуклеиновой кислоты. Позднее Коссель указал на присутствие в организованных элементах белковых веществ, дающих щелочную реакцию и также разрушающих бактерий. Так, из семенных тел осетра он изолировал протамин «sturin», который даже в слабом растворе обнаруживает сильное бактерицидное действие относительно тифозной палочки, стафилококка и т. д. Возможно, что вещества эти играют роль во внутриклеточном пищеварении. Но, с другой стороны, следует иметь в виду, что вполне установлено существование внутри фагоцитов растворимого фермента, убивающего и переваривающего микробов.

Мы уже видели, что при резорбировании животных клеток главную пищеварительную роль играет алексин, или цитаз. Посмотрим теперь, действует ли тот же фермент и при переваривании микробов.

Уже более 15 лет, как изучают бактерицидное действие крови и других жидкостей организма.

После мало определенных результатов Траубе и Гшейдлена¹, Фодор² указал на свойство дефибринированной крови кролика разрушать посеянные в ней палочки сибирской язвы.

Под руководством Флюгге³ ученик его Нётталь⁴ выполнил целую серию опытов относительно этой бактерицидной способности дефибринированной крови, глазной влаги и некоторых других жидкостей организма. Подтвердив общий вывод Фодора, Нётталь пошел дальше и установил, что бактерицидная способность жидкостей обязана веществу неопределенного характера, которое уничтожается при нагревании до 55° в течение часа. Это открытие было подтверждено очень большим числом других исследователей и скоро стало общепринятым фактом.

¹ Jahresberichte der Schles. Gesellschaft für vaterländische Cultur, 1874.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1886, стр. 617; 1887, стр. 745.

³ Zeitschrift für Hygiene, 1888, т. IV, стр. 208.

⁴ Ibid., стр. 353.

Уже и Флюгге считал возможным основать теорию иммунитета на присутствии бактерицидного вещества жидкостей. Бушар¹ и его школа приняли и развили эту мысль, ссылаясь главным образом на микробицидное свойство кровяной сыворотки. Вскоре Бухнер² стал главным сторонником этой теории, которую он обогатил многочисленными исследованиями, выполненными им самим и многими сотрудниками его мюнхенской школы. Он же предложил название «алексин» (защищающее вещество) для обозначения бактерицидного вещества кровяной сыворотки и других жидкостей организма, способных убивать микробов.

Бухнер определил условия, при которых алексин всего деятельнее как микробный яд и развил гуморальную теорию естественного иммунитета, по которой последний сводился к бактерицидной способности жидкостей.

Так как посылки этой теории часто находились в противоречии с действительностью, как преимущественно показал это Любарш³ во многих своих работах, то я⁴ высказал предположение, что, быть может, хотя часть бактерицидной способности зависит от веществ, высвобождающихся из лейкоцитов при приготовлении дефибринированной крови и серума. Эта гипотеза в течение нескольких лет оставалась незамеченной; но позднее несколько наблюдателей, независимо друг от друга, пришли к тому выводу, что алексин есть не что иное, как лейкоцитарный продукт.

Дени и Хаве⁵ первые убедились в том, что богатые белыми кровяными шариками экссудаты обнаруживали большую бактерицидную способность, чем соответствующие кровяные серумы. Вскоре затем Бухнер⁶ сделал то же наблюдение при сравнении бактерицидной способности бога-

¹ Les microbes pathogènes, Paris, 1892.

² Archiv für Hygiene, 1890, т. X; Zentralblatt für Bakteriologie, 1889, т. V, стр. 817; т. VI, 561; 1890, т. VIII, стр. 65.

³ Zentralblatt für Bakteriologie, 1889, т. VI, стр. 481; Zeitschrift für klinische Medizin, 1891, т. XVIII и XIX.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, 1889, т. III, стр. 670.

⁵ La cellule, 1894, т. X, стр. 1.

⁶ Münchener medizinische Wochenschrift, 1894, стр. 717.

тых лейкоцитами экссудатов с кровяной сывороткой тех же животных.

Так как в обеих жидкостях это свойство исчезало после нагревания до 55°, то Бухнер заключил, что бактерицидное вещество экссудатов — то же, что и алексин кровяной сыворотки. Несколько других наблюдателей, между которыми приведем Байля, Шаттенфро, Иакоба и Левита, получили более или менее аналогичные результаты, хотя и добытые другими методами. Вследствие этого можно было думать некоторое время, что лейкоцитарное происхождение алексина — всеми признанный факт. Это еще больше подтвердилось тем, что Бордэ¹ в работе, выполненной в моей лаборатории, пришел к тому же выводу на основании разнообразных и очень доказательных опытов.

А между тем поднялось несколько авторитетных голосов против этой точки зрения.

Против лейкоцитарного происхождения бактерицидных веществ кровяной сыворотки особенно восстала школа Пфейффера. Он сам, Маркс² и Мокстер³ настаивали на том, что экссудативные жидкости, богатые лейкоцитами, часто гораздо менее бактерицидны, чем кровяная сыворотка тех же животных.

Уже много лет тому назад, пораженный значительной разницей в фагоцитарной функции макро- и микрофагов, я предположил, что противоречия результатов приведенных наблюдателей могли объясняться разницей природы лейкоцитов в различных экссудатах и крови, служащей для приготовления серумов. Я просил Женгу обратить внимание на этот существенный пункт и сравнить бактерицидную способность экссудатов, богатых микрофагами, с другими, заключающими, наоборот, много макрофагов, а также и с кровяной сывороткой тех же животных.

Женгу⁴ выполнил эти опыты с необыкновенной точностью и основательностью. Я очень близко следил за ними и

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 462.

² Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVII, стр. 272.

³ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1899, № 42.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 68.

вполне могу удостоверить их точность. Для того чтобы добыть экссудаты, очень богатые микрофагами, Женгу впрыскивал в плевру собакам и кроликам глютен-казеин по способу Бухнера. Обыкновенно через 24 часа он мог уже набрать большое количество жидкости с множеством лейкоцитов, почти исключительно микрофагов. Для того же, чтобы получить макрофаговые экссудаты, Женгу впрыскивал в полость плевры своих животных промытые красные шарики морской свинки. Через два дня он набирал из плевры очень слизистую жидкость, из организованных элементов заключающую одни макрофаги. Изолировав лейкоцитов посредством центрифугации экссудата, Женгу промывал их физиологической водой и затем прибавлял к ним равный объем бульона. Смесь эта замораживалась по способу Бухнера и затем подвергалась 37° температуре. Убитые холодом лейкоциты тогда высвобождали свое бактерицидное вещество в жидкость.

При этих условиях бактерицидная способность экстракта микрофагов всегда оказывается сильнее, чем в соответствующей кровяной сыворотке. Наибольшая разница между ними наблюдалась у собаки, серум которой, как мы уже упоминали в предыдущей главе, лишен бактерицидной способности по отношению к сибиреязвенному бацилле; наоборот, макрофаговый экстракт у собаки обнаруживает эту способность в значительной степени. Микрофагный экстракт у кроликов также оказался деятельнее кровяной сыворотки при разрушении сибиреязвенных и тифозных палочек коли-бацилла и холерного вибриона.

Результат всех этих опытов несомненен: микрофаги, взятые из асептического экссудата собаки и кролика, заключают больше бактерицидных веществ, чем кровяная сыворотка тех же животных.

Также несомненно, что бактерицидное вещество — это одно и то же в микрофагах и в серуме; в обоих случаях оно разрушается нагреванием до 55° и во всех других отношениях оно вполне тождественно.

Опыты Женгу с экстрактом макрофагов, наоборот, показали полное отсутствие бактерицидной способности.

Надо тотчас прибавить, что факт этот вовсе не доказывает отсутствия бактерицидного фермента в макрофагах.

Непосредственное наблюдение явлений внутри этих клеток совершенно ясно показывает, что они убивают и переваривают микробов. Процесс этот совершается только гораздо медленнее, чем в микрофагах, что, вероятно, зависит от того, что макрофаги заключают меньшее количество бактерицидного вещества. Понятно ввиду этого, что вещество это вовсе или только в слабой степени переходит в экстракты. Поэтому неудивительно, что при столь несовершенном способе приготовления экстрактов большая часть их бактерицидного вещества окончательно остается в клетках.

Вышеизложенные факты достаточно объясняют разногласия между различными наблюдателями по поводу бактерицидной способности экссудатов. Когда последние богаты микрофагами, то бактерицидная способность очень сильна. Когда же, наоборот, экссудаты заключают большое количество макрофагов, то она может быть очень слабой или даже вполне отсутствовать.

Только что приведенные опыты подтверждают вывод, что микрофаги являются источником бактерицидного вещества в жидкостях организма. Но здесь возникает следующий вопрос: выделяют ли микрофаги это вещество при жизни в кровяную плазму или же оно освобождается в нее только после смерти лейкоцитов или после их повреждения вследствие различных внешних причин? Мы касаемся весьма спорной задачи, имеющей очень большое значение в вопросе иммунитета вообще.

После открытия бактерицидного свойства серумов некоторые ученые стали искать источник самого бактерицидного вещества. Х а н к и н¹ и вскоре за ним К а н т а к и Х а р д и² высказали мнение, что вещество это есть продукт выделения эозинофильных лейкоцитов, представляющих род одноклеточной подвижной железы.

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1892, т. XII, стр. 777, 809; 1893, т. XIV, стр. 852.

² Proceedings of the Royal soc., London, 1892, т. LII, стр. 267; Philosophical Transactions, 1894, т. CLVIII, стр. 279.

Теория эта в настоящее время уже оставлена, как не имеющая прочных основ и вполне противоречащая установленным фактам. Так, например, различные костистые рыбы, несмотря на полное отсутствие эозинофильной или псевдо-эозинофильной зернистости, тем не менее способны, благодаря своим фагоцитам, разрушать множество патогенных микробов (Мэниль, 1. с.).

Сходная теория была высказана Бухнером¹. Но, по его мнению, бактерицидное вещество выделяется не эозинофильными клетками, а лейкоцитами вообще. Направляясь к месту, угрожаемому микробами, клетки эти выделяют свои бактерицидные продукты, распространяющиеся в плазме экссудатов и крови.

Микробы претерпевают в этих жидкостях более или менее полное разрушение или по крайней мере серьезное повреждение, делающее их более чувствительными к нападению фагоцитов. На Международном гигиеническом конгрессе 1894 г., в Будапеште, Бухнер высказал следующее положение: «Лейкоциты выполняют существенную функцию в естественной защите организма...» «при помощи выделяемых ими растворимых веществ».

Позднее его ученики Ган² и Шаттенфр³ пытались подтвердить эту теорию точными опытами, но им не удалось достигнуть этого удовлетворительным образом.

Недавно другой ученик Бухнера Лашенко⁴ напечатал статью, в которой он предполагает, что нашел следующий доказательный, по его мнению, довод. Кровяная сыворотка, не обладающая сама по себе бактерицидной способностью, приобретает ее через несколько минут после того, как к ней прибавить белые кровяные шарики другого вида млекопитающих. Так, лейкоциты кролика, прибавленные к сыворотке собаки, тотчас сообщают ему бактерицидную спо-

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1894, 1897.

² Archiv für Hygiene, 1895, т. XXV, стр. 138; 1896, т. XXVIII, стр. 312. Berliner klinische Wochenschrift, 1896, стр. 864.

³ Archiv für Hygiene, 1897, т. XXXI, стр. 1; 1899, т. XXXV, стр. 135; Münchener medizinische Wochenschrift, 1898, N. 12, 30.

⁴ Archiv für Hygiene, 1900, т. XXXVII, стр. 200.

способность, причем большое количество клеток остается живыми и подвижными. Но если к серуму кролика прибавить лейкоциты его же вида, то бактерицидность этой жидкости не увеличивается.

Результат, добытый относительно серума собаки, может быть получен и при смешении лейкоцитов кролика с серумом лошади, свиньи или других видов животных. Л а щ е н к о выводит из этих фактов, что живые лейкоциты кролика, возбужденные серумом постороннего вида, выделяют свое бактерицидное вещество. Так как аналогичное действие наблюдается и при смешивании лейкоцитов кролика с нагретым до 60° серумом чуждых видов, то Л а щ е н к о думает, что этим устраняется возражение, будто бактерицидное вещество является результатом смерти или повреждения белых шариков.

По его мнению, это вредное для белых шариков влияние производится исключительно неустойчивым веществом, разрушаемым нагреванием до 60° . Л а щ е н к о забывает, что лейкоциты вообще нежные клетки, которые могут быть повреждены даже жидкостями, не убивающими их. А, как известно, нагретый до 60° серум сохраняет еще способность агглютинировать лейкоциты, что, очевидно, мешает их нормальному функционированию.

В работе, сделанной в лаборатории Б у х н е р а, Т р о м с д о р ф¹ пытался пополнить данные Л а щ е н к о и подтвердить их новыми, более убедительными опытами. Но ему удалось только в некоторых случаях получить бактерицидный серум, прибавив лейкоциты кролика к серуму других животных. Он говорит следующее: «В большом числе своих опытов мне очень часто не удавалось добыть алексины лейкоцитов у кролика по методу Л а щ е н к о» (стр. 385). С другой стороны, Т р о м с д о р ф хотел доказать, что лейкоциты, смешанные с чуждым серумом, действительно живы, и пришел к следующему результату: «в большинстве случаев число живых лейкоцитов, так же, как и в свежих экссудатах после действия на них деятельного или недейтельного (на-

¹ Archiv für Hygiene, 1901, т. XII, стр. 382.

гретого до 60°) серумов собаки, быка или лошади, колеблется между 60 и 80%» (стр. 391).

Несмотря на это, Тромсдорф приходит к тому выводу, что присутствие алексина в этих серумах, смешанных с лейкоцитами, должно «с большой вероятностью» зависеть от выделения его живыми лейкоцитами.

Нам кажется гораздо вероятнее, что в тех случаях, когда алексин переходил в серумы, это происходило благодаря распадению мертвых лейкоцитов, число которых доходило до 40%, т. е. почти до половины общей их суммы. Этот вывод во всяком случае гораздо лучше вяжется с более постоянными и определенными результатами, полученными другими методами.

Несмотря на недостаточность доказательств в пользу теории выделения бактерицидных веществ лейкоцитами, она была очень благоприятно принята многими учеными. Так как она наталкивалась на тот общий факт, что в невосприимчивом животном микробы остаются живыми в плазме и экссудатах и в этом состоянии поглощаются фагоцитами, то было очень важно разрешить это основное противоречие точными опытами. Часто пытались получить кровяную плазму и сравнить ее бактерицидную способность с соответствующей способностью серума того же животного. В предыдущей главе было уже упомянуто о сделанной в этом направлении попытке Савченко. До него уже Ган¹ пробовал приготовить плазму с гистоном, прибавленным в кровь. Так как эта плазма оказалась совершенно такой же бактерицидной, как и кровяная сыворотка, то Ган вывел, что бактерицидное вещество, выделенное живыми лейкоцитами, циркулирует в живой крови. Во всех этих опытах было невозможно избежать известных источников ошибки, и потому Женгу² предпринял в моей лаборатории новый ряд исследований, стараясь добыть из крови жидкость, насколько возможно похожую на нормальную плазму.

¹ Archiv für Hygiene, 1895, т. XXV, стр. 105, и Berliner klinische Wochenschrift, 1896, стр. 864.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 232.

Употребленный им метод был подробно описан в статье, напечатанной им вместе с Бордэ о серуме, мешающем свертыванию¹.

Кровь собиралась в трубки, выстланные парафином, и тотчас центрифугировалась в других трубках, стенки которых также были покрыты слоем парафина. Приготовленная таким образом жидкость несомненно ближе подходит к циркулирующей плазме, чем кровяной серум, полученный от свертывания крови.

Тем не менее она далеко не тождественна с настоящей, нормальной плазмой, так как хотя и позже, но все-таки свертывается. Женгу сравнивал бактерицидное действие кровяного серума и жидкости, аналогичной с плазмой и декантированной после позднего свертывания.

Он выполнил большое число опытов с обеими жидкостями, взятыми у собаки, кролика и крыс, и сделал сравнительное изучение их бактерицидной способности относительно сибиреязвенных, тифозных и холерных микробов. Я внимательно следил за всеми этими опытами и могу вполне подтвердить данные, сообщенные Женгу. Он нашел, что приближающаяся к плазме жидкость обладает незначительной бактерицидной способностью или вовсе не имеет ее. Кровяная же сыворотка почти всегда в значительной степени обнаруживает эту способность.

Ввиду только что изложенных результатов Женгу становится невозможным более поддерживать теорию внеклеточного выделения бактерицидных веществ как лейкоцитами, так и какими бы то ни было другими клетками. Бактерицидное вещество не циркулирует ни в кровяной плазме, ни в экссудатах и этого достаточно для того, чтобы не смотреть на него как на продукт выделения. Появление его, как и фибрин-фермента, в кровяной сыворотке, зависит от разрушения или более или менее сильного повреждения фагоцитов.

Этот факт, на котором приходится настаивать, вполне противоречит мнению, недавно высказанному Вассерманом.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 129.

ном¹. В работе, посвященной естественному иммунитету против микробов, ученый этот подвергает своих животных (морских свинок) действию антицитазического серума (или антиалексинного), приготовление которого, изложенное в V главе этой книги, не представляет никакого затруднения. Под влиянием этого серума морские свинки, привитые в брюшную полость большой дозой тифозного коккобацилла, умирают от этой инфекции. Наоборот, свидетели их, привитые подобным же образом, но получившие, кроме того, нагретый до 60° серум нормального кролика, выживают. Вассерман думает, что первые кролики погибают вследствие невозможности бороться против тифозного бацилла помощью свободного цитаза, так как последний нейтрализуется антицитазическим серумом. Приведенный Вассерманом факт вполне точен и был подтвержден в моей лаборатории недавно выполненной работой Безредки². Тем не менее невозможно разделять точки зрения Вассермана относительно роли антицитаза в его опыте. Безредка вполне доказал, что антицитазный серум действует, не только нейтрализуя бактерицидный фермент, но также и другими своими свойствами, а именно, мешая возбуждению фагоцитов.

В борьбе организма морской свинки против большой дозы тифозного коккобацилла (в опытах Вассермана превосходящей в 40 раз смертельную дозу) свободный цитаз играет такую незначительную роль, что даже впрыскивание морской свинке большого количества (3 см³) серума новой свинки, заключающего много цитаза, не мешает ей умереть. Одна только кровяная сыворотка другого вида (кролика или быка) может спасти морскую свинку от смертельного действия такого большого количества тифозных коккобацилл.

Вассерман был неправ, думая, что его опыт относится к естественному иммунитету. Он совершенно входит в разряд явлений приобретенной невосприимчивости. В самом деле, естественный иммунитет морской свинки обнаруживается только в дозе, в 40 раз меньшей, чем употреблен-

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1901, Nr. 1, стр. 4.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 209.

ная Вассерманом. Так, свидетели, получавшие такую же большую дозу тифозного коккобацилла, т. е. дозу, превосходящую в 40 раз пределы их естественного иммунитета, предохранены от смерти впрыскиванием большого количества нагретой до 56° кровяной сыворотки нового кролика. Серум последнего, лишенный цитаза нагреванием, сохранил другие свои свойства, благоприятные для организма морской свинки, а именно он возбуждал ее фагоциты. Следовательно, невосприимчивость свидетелей морских свинок Вассермана была несомненно приобретенной вследствие впрыскивания в их организм возбуждающего серума кролика. Итак, разбор работы этого ученого должен быть отложен до рассмотрения нами явлений невосприимчивости, приобретенной под влиянием нормальных серумов.

Следовательно, мы продолжаем отстаивать то мнение, что плазмы нормального животного не заключают цитаза и потому не могут играть бактерицидной роли при естественном иммунитете. Такая роль принадлежит цитазу, заключенному внутри фагоцитов.

Результат этот, впрочем, вполне согласуется со всей суммой фактов, касающихся разрушения микробов в организме. Зернистое превращение ослабленных холерных вибрионов, наблюдаемое иногда в брюшной полости во время периода фаголиза, и отсутствие этого превращения при условиях, когда лейкоциты брюшной полости ограждены от повреждения, вполне объяснимы.

В первом случае пфейфферовское явление вызвано бактерицидным веществом, высвободившимся из лейкоцитов, поврежденных посторонними веществами, впрыснутыми в брюшную полость; во втором случае это явление не происходит потому, что лейкоциты не повреждены.

Отсутствие зернистого перерождения в передней камере глаза и в подкожной клетчатке также очень легко объясняется: бактерицидное вещество, отсутствуя в кровяной плазме, не может перейти в глазной и кожный эксудаты¹.

¹ Со времени первой работы Нуталля (Nuttall) было обращено внимание на некоторое бактерицидное действие глазной влаги. Это должно быть

Итак, бактерицидное вещество действительно есть нечто, остающееся внутри неповрежденных фагоцитов при жизни животного и высвобождающееся из них при повреждении, будь это в теле самого животного или же во взятой крови, вне организма. Мы знаем уже, что Б у х н е р обозначил это вещество алексинном. Нам остается рассмотреть, не тот ли это самый цитаз, который переваривает организованные элементы во время их резорбирования.

С первых же своих исследований относительно способности нормальной кровяной сыворотки растворять красные

принято в соображение при изучении вопроса фагоцитного происхождения бактерицидного вещества жидкостей. Если оно действительно происходит из фагоцитов, то не должно бы находиться в прозрачной глазной влаге, не заключающей почти или вовсе лейкоцитов. Однако иногда жидкость эта разрушает известное количество микробов. Это видимое противоречие объясняется фактом, что бактерицидное действие может обнаруживаться различными жидкостями, как, например, физиологической водой, питательным бульоном и т. д. Бактерицидная способность глазной влаги входит в эту категорию. Она вообще гораздо слабее, чем в серумах и экссудатах, и не изменяется при нагревании до 55—56°. Иногда в жидкостях глазной влаги известную роль играет такое небольшое количество цитаза, т. е. настоящего бактерицидного вещества. Таким образом, некоторые жидкости глазной влаги свертываются и при центрифугации дают маленький осадок лейкоцитов. Результаты эти были получены О. М е ч н и к о в о й в моей лаборатории.

Не следует забывать, что даже при бактерицидном действии кровяных сывороток отчасти оно зависит от изменения среды микробов и вытекающего отсюда плазмолиза их. Но нельзя свести к этому всю бактерицидную способность серумов и экссудатов, как это думают Баумгартен (*Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institute in Tübingen*, 1899, т. III, и *Berliner klinische Wochenschrift*, N. 7 и 9) и его ученики Н е т т е р и В а л ц, поддерживаемые Ф и ш е р о м (*Zeitschrift für Hygiene*, 1900, т. XXXV, стр. I). Лингельсгейм (*Zeitschrift für Hygiene*, XXXVII, стр. 131) недавно подробно разобрал предположение, будто можно свести разрушение микробов в серумах и экссудатах к осмотическому давлению. Он вполне основательно приходит к тому выводу, что «в настоящее время нельзя больше отвергать присутствия в экссудатах или в серуме бактерицидных веществ, действующих как растворимые ферменты» (стр. 167).

Изучая этот вопрос, не следует упускать из виду, что эти бактерицидные вещества (алексин, *complément* или цитаз) вызывают в организме животного противовещества, о которых мы говорили в V главе.

кровяные шарики чуждого вида Бухнер¹ высказался в пользу тождественности гемолитичного и бактерицидного вещества одного и того же серума. По его мнению, в обоих случаях он имел дело с одним и тем же белковым веществом — с «алексином». В своих позднейших работах Бухнер старался подтвердить и развить это положение. Бордэ² в несколько приемов приводил доводы в пользу этого мнения, против которого высказались Эрлих и Моргенрот³. Последние думают, что один и тот же серум может заключать несколько алексинов или, по их номенклатуре, дополнителей «complément». Один и тот же серум может даже заключать два дополнителя, из которых один разрушается нагреванием до 55°, в то время как другой выдерживает эту температуру и вообще гораздо выносливее к теплу. В одной из последних статей Эрлих и Моргенрот особенно настаивают на значении опыта, позволившего им при помощи фильтрации отдельно обнаружить оба дополнителя нормального серума козы; один из них действует на красные шарики морской свинки, а другой на красные шарики кролика.

Макс Нейссер⁴ принял это воззрение на множественность алексинов. Согласно мнению Эрлиха и Моргенрота, один и тот же серум может обладать несколькими дополнителями, действующими на красные шарики различных видов, и другими — действующими на микробов.

В пользу своего положения Нейссер приводит следующие опыты относительно поглощения дополнителей. Опыты эти доказывают, по его мнению, множественность алексинов. Центрифугируя кроличий серум, к которому предварительно прибавлено известное количество сибиреязвенных бацилл, он получил жидкость, не уничтожающую больше этого микроба, но попрежнему растворяющую красные ша-

¹ Verhandlungen des Congresses für innere Medizin, Wiesbaden, 1892, стр. 373.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XVI, стр. 257; 1900, т. XV, стр. 212.

³ Berliner klinische Wochenschrift, 1900, Nr. 1 u. 31.

⁴ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900, Nr. 49.

рики козы и барана. Нейссер выводит из этого, что нормальный серум кролика заключает по крайней мере два различных дополнителя: один для бацилл, а другой для микробов.

С целью объяснить это противоречие между вышеизложенными результатами и своими прежними опытами Бордэ¹ предпринял ряд исследований относительно поглощения цитазов.

Он прежде всего установил, что нормальные красные шарики, погруженные в нормальный гемолитический серум, неспособны фиксировать весь цитаз. Когда центрифугируют такой серум после продолжительного соприкосновения его с красными шариками чуждого вида, то полученная жидкость больше не растворяет нормальные красные шарики. Но, когда при помощи специфического фиксатора вызывают чувствительность последних, то множество их растворяется. Необходимо допустить, что в этом опыте мы имеем дело с одним только цитазом, так как и до, и после центрифугирования прибавляли красные шарики одного и того же вида. Только в первом случае они были нормальны, а во втором — чувствительны благодаря влиянию фиксатора.

Когда после первого действия этого опыта, т. е. после фиксации известного количества цитаза красными шариками, центрифугируют смесь и затем прибавляют уже не красные шарики того же вида, ставшие чувствительными, а нормальные красные шарики чуждого вида, то последние растворяются и фиксируют еще некоторое количество цитаза. Первый опыт со ставшими чувствительными красными шариками показал, что не весь цитаз был поглощен ими. Поэтому вполне понятно, что оставшаяся часть его действует на нормальные кровяные шарики другого вида.

Но когда цитаз фиксируют на ставших чувствительными красных шариках, то поглощение становится полным и прибавление других красных шариков не вызывает больше никакого растворения. Итак, с помощью чувствительных красных шариков легко удалить из серума весь цитаз. Однако,

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. XV, стр 306.

когда к такому серуму, лишенному всего своего гемолитического цитаза, прибавить бактерии, то последние не представляют никаких признаков разрушения, между тем как прежде, т. е. до поглощения цитаза ставшими чувствительными красными шариками, тот же серум был очень бактерицидным.

Чтобы читатель мог составить себе точное понятие об изложенных явлениях, возьмем наглядный пример.

Нормальный серум крысы в короткое время превращает холерные вибрионы в зернышки, а также деформирует и растворяет сибиреязвенные палочки. Этот же серум растворяет красные шарики чуждого вида. Сначала поставим такой нормальный серум в соприкосновение с красными шариками, в которых специфическим фиксатором вызвана чувствительность. После растворения большого количества их прибавим к серуму немного холерных вибрионов или сибиреязвенных бацилл. Мы увидим, что в этом серуме вибрионы больше не претерпевают зернистого перерождения, а бактерии — никаких изменений: они нормально окрашиваются щелочными анилиновыми красками и не представляют ни изменения формы, ни растворения своего содержимого. Другими словами, серум этот, лишенный чувствительными красными шариками своего цитаза, больше не обнаруживает бактерицидной способности.

Следует ли заключить из этого опыта и подобных ему, что цитаз, фиксированный чувствительными организованными элементами (красными шариками или микробами), всегда один и тот же? Нельзя ли предположить, что пропитанные специфическими фиксаторами элементы эти становятся настолько жадными к цитазам, что могут легко поглотить не один только род цитаза, а несколько разновидностей его?

Изложенные нами в IV главе факты, касающиеся макроцитазов, указывают на то, что, по всей вероятности, существует два вида цитазов, связанных с двумя крупными категориями фагоцитов. Так, экстракты мезентериальных желез, сальника и экссудатов, очень богатых макрофагами, имеют несомненно гемолитическое действие, и, однако, не бактерицидны. Наоборот, экссудаты, состоящие главным образом из

микрофагов, не растворяют красные шарики, но зато вполне бактерицидны.

Т а р а с е в и ч выполнил на эту тему многочисленные опыты в моей лаборатории и представил большое число данных в пользу теории двух родов фагоцитарных цитазов. Он наблюдал, что даже когда прибавляют специфический фиксатор к микрофагному экстракту (кролика), то и тогда ставшие чувствительными красные шарики не растворяются. Итак, действительно приходится допустить, что микроцитаз, столь деятельный по отношению к бактериям, совершенно бессилен против животных клеток.

Так как микрофаги хотя редко, но схватывают и переваривают красные шарики, семенные тела и другие клетки животного происхождения, то приходится допустить, что и они заключают небольшое количество макроцитаза или же, что микроцитаз через продолжительное время может растворить эти элементы. С другой стороны, микрофаги, несмотря на их явное предпочтение животных клеток, все же поглощают и переваривают некоторых бактерий. Это может зависеть от присутствия небольшого количества микроцитаза или от свойства макроцитаза действовать и на микробы. Эти вопросы слишком сложны, чтобы быть решенными в настоящее время. Двойственность цитазов не противоречит вышеизложенным опытам Б о р д э. Стоит только допустить, что организованные элементы, пропитавшись специфическим фиксатором, становятся способными поглощать не только цитаз, переваривающий их, но также и такой, который, не растворяя, только фиксируется на них. Это явление аналогично с фиксацией фибрином диастазов, кроме трипсина и пепсина, или же с фиксацией различных растворимых ферментов на шелковинках.

Мы, следовательно, допускаем, что фагоциты производят два цитаза: макроцитаз, действующий на животные клетки, и микроцитаз, переваривающий бактерии.

Результат этот был до известной степени подготовлен Ш а т т е н ф р о¹ и предвиден Нейссером (1. с.).

¹ Archiv für Hygiene, 1899, т. XXXV, стр. 199.

Мы уже знаем, что реакция внутри фагоцитов большей частью слабо или очень слабо кислая и только иногда явно щелочная. С другой стороны, хорошо известно, что цитазы в серумах действуют в щелочной среде. Следовательно, эти растворимые ферменты несомненно могут переваривать при разнообразных условиях. Гегелер¹ (из лаборатории Бухнера) изучал влияние кислотности и щелочности среды на бактерицидное действие серума. Он пришел к тому выводу, что разрушение микробов может происходить в серуме, к которому прибавляют маленькие количества щелочи (углекислой соды), а также в таком, реакция которого слабо кислая вследствие прибавления маленьких количеств серной кислоты. Как только серум становится явно кислым, бактерицидное действие его тотчас исчезает.

Вся сумма данных относительно цитазов приближает эти диастазы к группе трипсинов, к папаину, к амебодиастазу и к актинодиастазу. Цитазы вырабатываются фагоцитами, но не выделяются ими в плазму, а остаются внутри неповрежденных клеток.

В этом отношении цитазы должны быть отнесены к группе «эндоэнзимов» по номенклатуре Гана и Герета². Исследователи эти с большой тщательностью изучили протеолитический диастаз пивных дрожжей, также действующий внутри клеток и никогда не выделяемый ими. Диастаз этот, названный «эндотрипсином дрожжей» (*Hefeendotrypsin*), имеет несомненное родство с фагоцитарными цитазами. Он, впрочем, отличается от последних большой чувствительностью к щелочам. Кутчер³, изучая самопереваривание дрожжей, установил аналогичные факты.

Итак, цитазы и эндотрипсин — такие же эндоэнзимы, как и амебодиастазы, актинодиастазы, плазмаз (фибрин-фермент) и зимаз Э. Бухнера. Все они остаются внутри клеток, производящих их, и не выделяются или не извергаются

¹ Archiv für Hygiene, 1901, т. XL, стр. 375.

² Zeitschrift für Biologie, 1900, т. XL, стр. 117.

³ Sitzungsberichte der Naturforscher Gesellschaft in Marburg. 1900.

наружу, как сукраз, или инвертин, производимый дрожжами или плесневыми грибами.

Наши настоящие знания цитазов еще очень неполны, что неудивительно ввиду новизны вопроса.

Цитазы, находимые в серуме одного и того же животного, как мы видели, одни и те же: макроцитаз, растворяющий красные шарики, тот же, что и растворяющий семенные тела. Один и тот же микроцитаз переваривает бациллы, сприллы и кокки. Но в серумах различных видов животных цитазы также различны. Так, цитазы в серуме собаки — не те же, что в серумах кролика или лошади.

В то время как большинство цитазов очень чувствительно к высокой температуре и разрушаются уже при 55—56°, некоторые из них, как микроцитаз крысы, выдерживают эту температуру и уничтожаются только при 65°. Они служат примерами устойчивых к нагреванию цитазов, подобно открытому Эрлихом и Моргенротом.

Еще очень трудно определить, существуют ли внутри фагоцитов, помимо цитазов, другие эндоэнзимы, т. е. растворимые ферменты, не переходящие в серумы после разрушения фагоцитов и всегда остающиеся внутри них. Наши настоящие методы исследования не дают права ни на какое заключение. Мы знаем только, что переваривание организованных элементов идет дальше внутри фагоцитов, чем в серуме.

Таким образом, как мы видели в IV главе, самые лучшие спермотоксичные и гемолитичные серумы никогда не переваривают ни семенные тела, ни ядра красных кровяных шариков птиц. И, однако, элементы эти вполне растворяются внутри фагоцитов. Зависит ли эта разница от того, что в серумах находится только слабая доля макроцитаза? Или от вредного действия щелочности серума на макроцитаз, который лучше действует в слабокислых средах? Или от присутствия в фагоцитах других еще неизвестных эндоэнзимов?

Мы не можем дать точного ответа ни на один из этих вопросов.

Подобно тому как животные клетки, поглощенные фагоцитами, при резорбировании (глава IV) тотчас становятся проницаемыми для красок, так и микробы при естественном

иммунитете внутри фагоцитов приобретают то же свойство.

Поглощенные микробы под влиянием фагоцитов довольно часто становятся способными к окрашиванию эозином (фиг. 36). Это эозинофильное превращение наблюдается у холерного вибриона, сибиреязвенной палочки и у *Proteus vulgaris*. Оно, вероятно, очень распространено между фагцитированными бактериями.

Факт этот несомненно указывает на то, что эозинофильные зерна, по крайней мере отчасти, происходят от посторонних тел, поглощенных фагоцитами. Другая часть этих зерен, вероятно, возникает вследствие превращения растворимых веществ, поглощенных фагоцитами. И действительно, часто видно, что во время воспаления многие микрофаги, не содержащие никакого постороннего тела, наполнены множеством мелких псевдоэозинофильных зерен.

Некоторые вибрионы и бациллы, поглощенные микрофагами, почти тотчас превращаются в круглые зерна. Холерный вибрион претерпевает то же превращение во время фаголиза в перитонеальном экссудате и в кровяном серуме. Коли-бациллы, тифозные и некоторые другие коккобациллы не превращаются вовсе или только очень незначительно в серумах, но подвергаются этому зернистому перерождению внутри микрофагов. В микрофагах, наоборот, переваривание тех же микробов (вибрионов и коккобацилл) не сопровождается никаким изменением формы. Оболочка бактерий дольше содержимого сопротивляется влиянию фагоцитарного пищеварения, но и она, в конце концов, вполне переваривается. После поглощения и разрушения микробов в фагоцитах долгое время наблюдаются их остатки, неопределенной формы; но я никогда не видел твердых извержений этих клеток. Поэтому надо думать, что неудобоваримые частицы не выделяются фагоцитами наружу.

Излагая процесс растворения красных шариков нормальными серумами, мы упоминали о мнении Э р л и х а и М о р г е н р о т а. Они думают, что цитазы никогда не способны фиксироваться на этих клетках без содействия фиксаторов. В пользу своего мнения они приводят некоторые примеры (промежуточного вещества, или *Zwischenkörper*) фиксаторов,

найденных ими в серуме нескольких видов млекопитающих. Можно ли сказать то же об отношении микроцитаза к микробам? Если этот растворимый фермент неспособен самостоятельно фиксироваться на паразитах, то очевидно, что содействие фиксатора должно быть ему необходимым. Иначе бактерицидное свойство микроцитаза должно бы зависеть от присутствия другого тела (фиксатора), которое, может быть, не имеет фагоцитарного происхождения. Задача эта, как мы видели, имеет громадное общее значение.

В одной из своих статей Б о р д э¹ уже поставил вопрос о существовании в нормальных серумах свойства вызывать чувствительность (фиксирующая способность). Смешивая два новых серума, происходящих от различных животных видов, ему иногда удавалось наблюдать существование подобных фиксаторов. Таким образом, холерные вибрионы, не претерпевающие зернистого перерождения ни в новом лошадином серуме (способном только остановить их подвижность и агглютинировать их), ни в новом серуме морской свинки, — легко превращаются в зерна при соприкосновении со смесью обоих этих серумов. Впрочем, Б о р д э остерегается от слишком поспешного обобщения этого наблюдения и предполагает сделать новые исследования на этот счет. Независимо от него М о к с т е р² сделал попытку обнаружить присутствие фиксатора в нормальном серуме морской свинки. Избавленный нагреванием от цитазов, серум этот неспособен вызвать зернистое перерождение холерных вибрионов; но когда к нему прибавить экссудативную жидкость из брюшной полости той же морской свинки, то это превращение вскоре наступает. Однако, так как экссудат этот уже сам по себе был способен произвести пфейфферовское явление, то выводы М о к с т е р а относительно присутствия фиксатора в серуме нормальной морской свинки не могут быть приняты без более точного разбора фактов, что требует новых исследований.

Более недавняя работа, выполненная Б о р д э в сотрудничестве с Ж е н г у и посвященная изучению по-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 295.

² Zentralblatt für Bakteriologie, 1899, т. XXVI, стр. 344.

глощения цитазов микробами, у которых чувствительность вызвана при помощи фиксатора, дает нам также сведения относительно вопроса, занимающего нас в настоящую минуту¹. Присутствие в серумах фиксатора по отношению к холерному и ему подобным вибрионам было легко установить благодаря их превращению в зерна, наблюдаемому при микроскопическом исследовании. Когда серум, неспособный самостоятельно вызвать превращение, делает это тотчас, как к нему прибавить другой, нагретый до 55° серум, то приходится заключить, что последний содержит холерный фиксатор, в то время как первый содержит одни цитазы. Но так как большинство бактерий не претерпевает в серумах никакого сходного превращения, то мы не имеем относительно их подобного критериума.

Бордэ и Женгу обошли это неудобство, вызвав фиксацию алексина бактериями, не претерпевающими ни зернистого превращения, ни какого-либо другого видимого изменения. Берется новый, ненагретый, серум, содержащий всегда достаточное количество цитазов, и смешивается с каким бы то ни было микробом, например, с сибиреязвенной палочкой или с чумным коккобациллом. Серум, декантированный после продолжительного соприкосновения с этими микробами, точно так же, как и до этого, способен растворять красные шарики определенного, чуждого вида. Это доказывает, что в серуме остались цитазы и что они не были поглощены микробами. Повторим этот же опыт с той разницей, что вместо нормальных сибиреязвенных палочек или чумных коккобацилл мы введем в нормальный, нагретый, серум те же микробы, но ставшие чувствительными под влиянием соответствующих фиксаторов (т. е. подверженных предварительно влиянию специфических серумов, нагретых до 55°). После некоторого соприкосновения с этими бактериями серум уже не будет в состоянии растворять красные шарики определенного чуждого вида. Это несомненно доказывает, что цитазы закреплены микробами при помощи фиксаторов.

Итак, мы видим, что легко определить, заключены ли или нет фиксаторы в данном серуме. Для этого серум на-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

гревают до 55° и смешивают с новым, ненагретым серумом, к которому прибавляют микробов.

Если после соприкосновения с последними новый серум потерял способность растворять красивые шарики (что он делал раньше), значит его цитазы поглощены микробами благодаря фиксатору, находящемуся в нагретом серуме. В обратном случае мы должны заключить, что фиксатора в серуме не существует.

Бордэ и Женгу часто приходилось в своих исследованиях употреблять новые, ненагретые, серумы, к которым они прибавляли несколько видов бактерий. Они убедились, что в этих смесях цитазы остаются приблизительно или вовсе нетронутыми.

Растворимые ферменты здесь очень мало или вовсе не поглощены микробами. Это доказывает, что новые серумы не заключают сколько-нибудь заметного количества фиксаторов. Из всех выполненных опытов всего более нас интересует опыт, касающийся *Proteus vulgaris*. Микроб этот, поставленный в продолжительное соприкосновение с серумом новой морской свинки, оказался неспособным заметным образом поглощать цитазы. В крайнем случае он фиксировал минимальные количества их. Следовательно, серум новых свинок не содержит фиксатора для *Proteus* или же количество последнего так незначительно, что его можно не брать в расчет. И, однако, этот самый *Proteus vulgaris*, привитый морским свинкам, вскоре затем поглощается и разрушается фагоцитами, вызывая у животного прочнейший иммунитет. Легкость, с которой лейкоциты морской свинки поедают *Proteus*, видна, между прочим, еще из одного опыта, выполненного Бордэ¹ по поводу совершенно другого вопроса. Перитонеальный экссудат морской свинки, сильно заболевшей вследствие прививки в брюшную полость очень вирулентного стрептококка, заключал множество свободных, пустых микрофагов, очевидно неспособных поглощать этих микробов. В такую критическую минуту было впрыснуто в брюшную же полость большое количество *Proteus vulgaris*.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 107.

«Через очень короткое время наблюдают, что лейкоциты, энергично отказавшиеся поглощать стрептококков, с жадностью набрасываются на новых, предлагаемых им микробов; через полчаса все эти микробы находятся уже в фагоцитах».

Вот, следовательно, реальное доказательство того, что для освобождения организма от микробов и для снабжения его естественным иммунитетом фагоциты вовсе не нуждаются в предварительном содействии внефагоцитарного фиксатора. Фагоциты действуют, так сказать, *motu proprio* и сами справляются с нападающими. Итак, вопрос относительно фиксаторов в новых серумах теряет для нас свое значение и происхождение их не представляет больше существенного интереса для задачи, занимающей нас в настоящее время.

Можно ли вывести из только что приведенных данных, что цитазы, во многих отношениях приближающиеся к трипсинам, имеют с ними еще то общее свойство, что могут действовать без помощи фиксатора? Как было изложено в III главе, известно, что трипсин может переваривать или один, или при содействии энтерокиназа, т. е. фермента кишечного сока, так сильно возбуждающего деятельность панкреатических выделений.

Наблюдается ли то же и относительно цитазов? Тот факт, что *Proteus vulgaris*, поставленный в соприкосновение с ненагретым серумом морской свинки, неспособен поглощать цитазы, в то время как сам он легко переваривается фагоцитами, скорее говорит в пользу содействия фиксатора и необходимости его для закрепления цитазов.

Но так как фиксатор этот отсутствует в серуме, а между тем необходим для переваривания, то приходится заключить, что он находится в фагоцитах. Быть может, его так мало, что, перейдя в серум, он почти или совершенно теряет свое действие. Для выяснения этого сложного вопроса необходимы новые исследования.

Но, быть может, фагоциты, которые как мы сейчас видели, могут бороться с микробами и поглощать их без предварительного действия на них фиксатора, нуждаются тем не менее в содействии какого-нибудь другого вещества, цирку-

лирующего в кровяной плазме? Между этими веществами бесспорно существует одно, несомненно действующее на микробов: оно останавливает их движения и сгущивает их. Это агглютинативное действие часто обнаруживается в нормальных жидкостях многих животных видов и влияет на большое число бактерий. Его можно наблюдать не только в кровяном серуме, но и в выпотах, экссудатах и в различных выделениях, как молоко, слезы, моча.

Механизм агглютинативного действия еще очень мало известен и мы тем более можем не входить в подробности его рассмотрения, что он не представляет большого значения с точки зрения естественного иммунитета.

В предыдущей главе мы уже говорили о поглощении холерных вибрионов в брюшной полости морских свинок. Когда животные эти обнаруживают действительное сопротивление, то фагоциты поедают вполне подвижных вибрионов. Даже в период, когда большинство вибрионов уже захвачены лейкоцитами и когда между ними только некоторые единичные остаются свободными, то и тогда еще последние двигаются нормальным образом. Эти факты, много раз наблюдаемые, ясно показывают, что фагоцитоз может вполне обходиться без предварительной агглютинации. Это несколько, впрочем, не мешает тому, что когда микробы соединены в неподвижные кучки, они легче могут быть окружены лейкоцитами.

В примере тифозного бацилла, одного из самых подвижных микробов, мы наблюдаем то же, что и с холерным вибрионом. У невосприимчивых животных часто видно, как последние свободные бациллы быстро двигаются среди лейкоцитов, наполненных микробами. Во многих других примерах естественного иммунитета постоянно встречаются фагоциты, содержащие по одному или только по незначительному числу микробов (стрептококков, дрожжей и т. д.).

Примерыдвигающихся микробов внутри фагоцитов также доказывают, что клетки эти могут обходиться без действия агглютинативных веществ для обнаружения своей защитительной деятельности. Всего лучше исследована связь между естественным иммунитетом и агглютинацией относи-

тельно сибиреязвенной палочки. Же н г у¹ сделал в бактериологическом институте в Люттихе очень подробную работу на этот счет. Он установил, что кровяная сыворотка многих животных агглютинирует бацилл первой сибиреязвенной пастеровской вакцины. Но он убедился в том, что наиболее агглютинирующие сыворотки не те, которые происходят от наиболее невосприимчивых животных. Так, бациллы первой вакцины всего сильнее агглютинируются человеческой кровяной сывороткой (в пропорции 1 доли сыворотки на 500 частей культуры) и, однако, человек совершенно восприимчив к сибирской язве.

Голубиный сыворотка, наоборот, вполне лишен агглютинативной способности, хотя голубь выдерживает не только первую вакцину, но довольно часто даже и вирулентную сибирскую язву. Сыворотка быка — животного, чувствительного к этой болезни, более агглютинативна (1:120), чем сыворотка невосприимчивой к ней собаки (1:100). Между этими примерами есть и исключения, где агглютинативная способность соответствует степени восприимчивости. Так, мышинный сыворотка совершенно не агглютинирует бацилл первой вакцины. Но рядом с этим сыворотка крысы, животного, мало чувствительного к сибирской язве, обладает наименьшей агглютинативной способностью, действующей только в пропорции 1:10. Все эти факты вполне оправдывают вывод Же н г у, что «нельзя установить связи между агглютинацией и невосприимчивостью животных к сибирской язве» (стр. 319). Вывод этот может быть распространен на явления агглютинации микробов и естественного иммунитета вообще.

Между свойствами жидкостей существует еще одно, которое могло бы играть роль в естественном иммунитете против микробов. Я имею в виду свойство крови и некоторых других жидкостей организма нейтрализовать действие микробных ядов. Быть может, фагоциты способны функционировать только после предварительного действия антитоксинов? После нейтрализации главного средства микробов

¹ Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, стр. 399, т. VI, стр. 209, et Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 642.

вредить организму — они легко могут быть разрушены фагоцитарными клетками. Мы уже имели случай коснуться этого основного вопроса. Так, в предыдущих главах мы настаивали на отсутствии соотношения между иммунитетом против микробов и против их токсинов и на примере анаэробных бактерий (тетанических, симптоматического карбункула, септического вибриона), по отношению к которым фагоцитоз производится без всякого содействия антитоксической функции. Теперь мы перейдем к непосредственному разбору вопроса об антитоксинах в жидкостях животных, естественно невосприимчивых к микробам, и к действительной роли этих антитоксинов в иммунитете.

Антитоксичные сыворотки вообще очень редки у нормальных животных. Можно было бы думать, что те из них, которые обладают одновременно иммунитетом как против микробов, так и против их ядов, должны обнаруживать заметную антитоксичную способность. Разберем несколько самых типичных примеров.

Курица обладает очень резкой невосприимчивостью к тетанической палочке и к ее яду. Однако ее кровь и сыворотка не обнаруживают никакой антитоксической способности. Это было доказано В а л ь я р о м¹ и подтверждено несколькими другими наблюдателями.

Крыса очень невосприимчива к дифтериту; она выдерживает подкожное впрыскивание большого количества дифтеритных палочек и даже выносит дифтеритный токсин, впрыснутый всюду, кроме как в мозг. Между тем, как это показал К у п р и я н о в² в работе, выполненной под руководством Л е ф ф л е р а, кровяная сыворотка и эмульсия из органов серой крысы (*Mus decumanus*) не имеют никакой антитоксичной способности. Факт этот был подтвержден и другими наблюдателями.

Б е р и н г³ в общем обзоре явлений иммунитета следующим образом резюмирует интересующий нас вопрос:

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1891, стр. 464.

² Zentralblatt für Bakteriologie, 1894, т. XVI, стр. 415.

³ Статья «Иммунитет» в 3-м издании Real-Encyclopädie, Eulenburg, 1896.

«Мы не находим антитоксина в крови естественно невосприимчивых особей». Однако это правило представляет несколько исключений, может быть, только кажущихся. Так, В а с с е р м а н¹ показал, что кровяной серум вполне здорового человека иногда антитоксичен по отношению к дифтеритному яду. Лица, доставившие этот серум, утверждали, что никогда не имели дифтерита. Известно, однако, что болезнь эта иногда проявляется в такой легкой форме, что может пройти незамеченной. Более доказателен пример нормальных лошадей, кровяная сыворотка которых, по М е а д у Б о л т о н у и К о б б е т у, довольно часто бывает антитоксичной для дифтеритного яда. Но свойством этим обладают не все лошади, у некоторых оно вполне отсутствует. Факт этот указывает на то, что антитоксичная способность лошадей скорее приобретена вследствие какого-нибудь заболевания, вызванного дифтеритоподобным микробом. Предположение это не было еще достаточно разобрано и потому не может иметь претензии быть окончательно признанным.

Недавно М а к с Н е й с с е р и В е к с б е р г² открыли антитоксин человеческой крови, способный мешать растворению красных шариков под влиянием яда стафилококков. Это антитоксичное свойство очень изменчиво у различных особей и, вероятно, объясняется тем, что стафилококк — один из микробов, наиболее распространенных среди бактериальной флоры человеческого тела. Слабые заболевания (прыщи, чирьи и т. д.), производимые этим микробом, так часты у человека, что легко могут вызвать производство антитоксина. Но в этом случае дело идет опять-таки о приобретенном антитоксическом свойстве.

Бегло изложенные мной примеры несколько не могут пошатнуть то общее положение, что для выполнения своей микробицидной функции в естественно невосприимчивом организме фагоциты вовсе не нуждаются в предварительном действии жидкостей, которые нейтрализовали бы соответствующие яды.

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1894, стр. 120.

² Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVI, стр. 299.

Факты и взгляды, разобранные в этих двух главах, представляют нам общую картину явлений, обнаруживающихся при естественном иммунитете к микробам. Преобладающая черта заключается в фагоцитарной реакции. Она наблюдается на всех ступенях животного царства и обнаруживается по отношению всех групп микробов. Фагоцитоз этот проявляется не только макрофагами, но в очень значительной степени и микрофагами, защищающими организм, преимущественно против микробов. Функция их подразделяется на ряд следующих физиологических жизненных актов: чувствительность к микробам и их продуктам; амебоидные движения, служащие для поглощения микробов, и химические или физико-химические процессы, как разрушение и переваривание съеденных микробов.

Фагоциты вступают в борьбу с микробами и освобождают от них организм без всякого предварительного содействия жидкостей. Фагоцитоз по отношению к живым и вирулентным микробам достаточен для установления естественного иммунитета. Бактерицидное свойство серума долгое время служило основой для гуморальной теории иммунитета; в действительности же оно является искусственным свойством, вызванным освобождением микроцитаза лейкоцитов вследствие их повреждения при кровопускании.

Агглютинативная способность нормальных жидкостей не играет никакой существенной роли в естественном иммунитете.

Фагоциты могут обнаруживать свою деятельность по отношению к микробам, способным производить токсины. Для этого вовсе не нужно, чтобы эти последние были предварительно нейтрализованы каким бы то ни было антитоксическим действием.

Вся совокупность данных, собранных относительно естественного иммунитета против микробов, вполне доказывает, что разрушение этих паразитов в невосприимчивом организме является только частным случаем резорбирования организованных элементов вообще.

ГЛАВА VIII

ОБЗОР ФАКТОВ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ МИКРОБОВ

Открытие ослабленных вирусов и применение их к прививкам против инфекционных болезней. — Вакцинация микробными продуктами. — Вакцинация серумами. — Приобретенный иммунитет лягушки к болезни синего гноя. — Приобретенный иммунитет к вибрионам. — Внеклеточное разрушение холерного вибриона. — Роль двух веществ в пфейфферовском явлении. — Специфичность фиксагоров — Фагоцитоз и отношение его к внеклеточному разрушению вибрионов. — Роль фагоцитоза в приобретенной невосприимчивости к вибрионам. — Судьба спирилл возвратного тифа в организме предохраненной свинки. — Приобретенный иммунитет против микробов тифа и синего гноя. — Приобретенный иммунитет против бацилл свиной краснухи и сибирской язвы. — Приобретенный иммунитет против стрептококка. — Приобретенный иммунитет крыс против трипанозом.

Некоторые сведения о приобретенной невосприимчивости такого же давнего происхождения, как и относительно естественной невосприимчивости. Очень давно уже было известно, что человек по природе невосприимчив к некоторым болезням, весьма опасным для скота; точно так же было известно, что человек приобретает продолжительную невосприимчивость после заболевания некоторыми заразными болезнями, как оспой, корью, скарлатиной, тифом и т. д.

Знали, что то же правило относится и к домашним животным. Например, быки, перенесшие чуму рогатого скота, или бараны — овечью оспу, становятся невосприимчивыми к этим болезням.

Сведения относительно приобретенного иммунитета сделали значительный шаг вперед благодаря открытию варико-

лизации и оспопрививания для предохранения человека от оспы. Исследования свойств вакцины привели уже к некоторым существенным результатам. Но изучение приобретенного иммунитета вполне научными методами стало возможным только после работ Пастера в сотрудничестве сначала с Шамберланом (Chamberland) и Ру (Roux), а затем с Тюилье (Thuillier). Факт ослабления микробов послужил первой ступенью в ряде открытий, осветивших столь плодотворный путь для науки и медицины. Через несколько недель культивирования в бульоне маленького коккобацилла куриной холеры ядовитость его оказалась значительно ослабленной. Пастеру пришла мысль проверить, приобрели ли куры, выдержавшие прививку такого ослабленного микроба, действительный иммунитет против вирулентного коккобацилла куриной холеры. Опыт подтвердил его предположение и привел к открытию вакцины для этой болезни. Тотчас стали применять этот метод к другим заразным болезням животных, и вскоре затем Пастер, Шамберлан и Ру нашли способ предохранить овец от сибирской язвы.

Для этого им надо было помешать образованию спор сибиреязвенной палочки (что им удалось, культивируя ее в бульоне при $42,5^{\circ}$), так как споры закрепляют вирулентность и мешают ослаблению. Преодолев это первое затруднение, Пастер и его сотрудники увидели, что культуры их, лишенные спор, ослабевали под влиянием воздуха и обращались таким образом в вакцину. Этим путем им удалось приготовить обе сибиреязвенные вакцины, которые вскоре получили такое широкое практическое применение.

Несколько лет после этого Пастер и Тюилье нашли вакцину свиной краснухи, а затем в сотрудничестве с Ру и Гранше Пастер сделал первое применение своих открытий к человеку вакцинацией против бешенства.

Многие другие ученые вступили на открытый таким образом путь и сделали на нем много выдающихся открытий. Предохранительные прививки помощью микробов вошли в общее употребление и вскоре Арлуэн, Корневэи и Тома применили их к симптоматическому карбункулу. Следующий шаг вперед был осуществлен открытием Салмона

и С м и т а. Они впервые показали по поводу свиной холеры, что возможно вакцинировать не только микробными, но и жидкостями культир, в которых последние развивались.

Этими жидкостями, вполне освобожденными фильтрованием от микробов, им удавалось предохранить опытных животных от вирулентной свиной холеры. Открытие это, сначала не вполне установленное, вскоре было подтверждено и расширено работами других ученых. Б ё й м е р и П е й п е р распространили его на экспериментальную болезнь, вызываемую тифозным бациллом у маленьких лабораторных животных; Ш а р р э н применил его к заболеванию, вызываемому им помощью микроба синего гноя. Ш а м б е р л а н и Р у приготовили вакцины с растворимыми продуктами септического вибриона и бациллы симптоматического карбункула. Начиная с этих работ, вакцинация микробными продуктами вошла в общее употребление во всех лабораториях. Что же касается прививок микробами, то они применяются в практике против сибирской язвы, симптоматического карбункула, свиной краснухи, бешенства.

Сравнительная история приобретенного иммунитета еще очень мало разработана. Факты, касающиеся приспособления одноклеточных к различным вредным влияниям физического или химического свойства, дают право предвидеть, что приобретенный иммунитет у животных существ — такое же общее явление, как и естественная невосприимчивость.

Только при настоящем положении науки мы не имеем возможности подтвердить эту гипотезу точными экспериментальными данными. Причина этого несовершенства заключается главным образом в значительной трудности выполнения опытов на низших животных. Большинство беспозвоночных в неволе живет недостаточно долго и не выдерживает повторных прививок, необходимых для выработки ясно выраженного приобретенного иммунитета против микробов. Знаменитый русский зоолог А. О. К о в а л е в с к и й попробовал преодолеть все эти затруднения и обратился для этого к многоножкам¹. Во-первых, он убедился в том, что сколопендры,

¹ Archives de Zoologie expérimentale, 1895, 3 série, т. III, стр. 591.

которым привиты палочки сибирской язвы, умирают в течение летней жары, заключая в крови множество сибиреязвенных микробов. Когда же температура не превышает 17—18°, то довольно большое число их выживает. Такое же выживание наблюдается при прививке первой пастеровской вакцины. К о в а л е в с к и й воспользовался сколопендрами, вынесшими первую прививку бактеридий, для того чтобы узнать, приобрели ли они искусственный иммунитет. Полученные результаты не были вполне определенными, и К о в а л е в с к и й формулировал их следующим образом: «Итак, я не могу сказать, что решил вопрос предохранения прививками, хотя последние кажутся мне весьма вероятными» (стр. 607).

Ввиду этой неопределенности я просил М э н и л я сделать новую попытку прививки сколопендрам сибиреязвенной палочки. Но они оказались такими невыносливыми и неспособными долго жить в искусственных условиях неволи, что вскоре пришлось отказаться от этой попытки. Я думал получить лучшие результаты с личинкой жука-носорога, но и здесь наткнулся на слишком большие трудности. Насекомое это обнаруживает полную невосприимчивость к некоторым микробам, к другим же — непреодолимую чувствительность. Очевидно, что искусственная невосприимчивость нелегко приобретается беспозвоночными.

Итак, пришлось подняться по ступеням животного царства и обратиться к «холоднокровным» позвоночным. Выбор, естественно, остановился на лягушках. Я попросил Г е о р г и е в с к о г о ¹, работавшего в моей лаборатории, попробовать прививать этих амфибий против микроба синего гноя. Спешу сказать, что последний патогенен для лягушки. Он убивает ее при обыкновенной лабораторной температуре так же, как и в термостате при 30—37°. В первом случае смертельная доза гораздо больше, чем во втором, но во всяком случае легко вызвать смертельную инфекцию. Следовательно, в этом отношении бацилл синего гноя гораздо удобнее для исследования, чем бактеридия или многие другие микробы.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 314.

Георгиевский вакцинировал зеленых лягушек (*Rana esculenta*), приученных жить в термостате при 30°. Он прививал им каждые 4—7 дней значительные дозы культуры бацилл синего гноя, нагретые до 80°, чтобы убить всех микробов. Через несколько недель (3—4) подготовленные таким образом лягушки становились менее восприимчивыми, чем их свидетели при тех же условиях. Так, лягушки, привитые смертельной дозой живых бацилл, несомненно, обнаруживали известную степень приобретенного, хотя и слабого иммунитета. Они хорошо выносили безусловно смертельную для свидетелей дозу и даже в полтора раза большую, но погибали от двойной дозы. Лимфатическая жидкость привитых лягушек слабо агглютинировала палочки синего гноя (1:20—1:30), служа им в то же время отличной питательной средой. Георгиевский убедился в том, что агглютинация совершенно недостаточна для установления иммунитета у лягушки. И действительно, агглютинированные бациллы очень вирулентны.

Подробное исследование явлений, происходящих в иммунизированной лягушке, выяснило следующие данные. Бациллы, впрыснутые в спинной лимфатический мешок, в течение первых мгновений свободны в жидкости и сохраняют свою форму, не превращаясь в зерна. Микробы, переносимые лимфатическим потоком, быстро распространяются во всем теле. Но уже очень скоро после впрыскивания некоторые лейкоциты начинают поглощать бациллы синего гноя, которые превращаются в зерна внутри этих клеток. Позднее фагоцитарная реакция усиливается и через 15—20 часов все бациллы находятся уже внутри лейкоцитов. Легко убедиться в том, что микробы эти были поглощены живыми. Через 48 часов после прививки лимфа спинного мешка не заключает больше микробов ни внутри, ни вне клеток. Но в жидкости этой, посеянной на питательных средах, еще через 15 и даже 18 дней после прививки развиваются колонии бацилл синего гноя.

Из этих данных можно заключить, что холоднокровные позвоночные способны приобретать слабую степень иммунитета, и что в этой приобретенной невосприимчивости наблю-

дается явный фагоцитоз, но что бактерицидная способность жидкостей отсутствует.

Для того чтобы составить себе более полное понятие о механизме приобретенного иммунитета, следует наблюдать его у высших позвоночных, у которых легко достигается очень высокая степень этой невосприимчивости. Прежде чем представить читателю общий итог вопроса, мы должны обратиться к млекопитающим и пересмотреть достаточное число примеров.

В течение долгого времени исследования приобретенного иммунитета сводились почти исключительно к разбору данных, наблюдаемых у животных, подверженных прививкам первой и второй пастеровской вакцины против сибирской язвы. Этим путем удалось собрать большое число важных фактов; главные из них и будут представлены читателю.

Но раньше, чем приступить к этому вопросу, необходимо дать общее понятие относительно приобретенного иммунитета лабораторных животных к вибрионам, так как пример этот играет преобладающую роль во всей главе приобретенного иммунитета против микробов.

Беринг и Нисэн¹ в своих исследованиях о бактерицидной способности серумов, между прочим, исследовали несколько образчиков серумов, происходящих от животных, привитых против различных микробов. В то время как в большинстве случаев приобретенный иммунитет не вызывал никакого усиления этой способности, кровяная сыворотка морской свинки, хорошо иммунизированной против вибриона Гамалеи (*Vibrio Metchnikovi*), оказывалась гораздо бактерициднее относительно последнего, чем серум новых и чувствительных свинок.

Названные авторы пришли к тому выводу, что в приобретенном иммунитете, по крайней мере в случае приведенного вибриона, главная роль принадлежит бактерицидному веществу, развивающемуся в жидкостях вакцинированных животных. Они удовлетворились этим наблюдением, не попытавшись выяснить ход разрушения вибрионов в организме

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1890, т. VIII, стр. 412.

привитых морских свинок. Пфейффер¹ в сотрудничестве с Исаевым попробовали пополнить этот пробел. Только вместо вибриона Гамалеи исследователи эти сосредоточили свои усилия на изучении приобретенного иммунитета морских свинок к холерному вибриону. Так как микроб этот для свинок вообще менее вирулентен, чем вибрион Гамалеи, то для того, чтобы вызвать смертельную инфекцию, его надо впрыскивать не в подкожную клетчатку, а в брюшную полость. Мы уже видели в VI главе, что холерный вибрион, привитый в брюшную полость свинки, встречает сильное сопротивление со стороны лейкоцитов, схватывающих живых и вирулентных вибрионов и переваривающих их, освобождая таким образом организм. Но, когда увеличивают число вибрионов, последние развиваются, несмотря на фагоцитарную реакцию. Они размножаются в брюшной полости, откуда наводняют лимфатические и кровяные сосуды и вызывают смерть животного.

Поэтому у морской свинки легко вызвать смертельную инфекцию холерным вибрионом. Но ее легко также вакцинировать против этой экспериментальной болезни. Для этого стоит только привить несмертельную дозу живых холерных вибрионов или же культуру их, убитую высокой температурой, или, наконец, культурную жидкость, освобожденную фильтрацией от вибрионов. Всеми этими путями можно через короткое время достичь искусственного иммунитета морских свинок. Если в это время взять у них немного крови и к ее сыворотке прибавить небольшое количество холерных вибрионов *in vitro*, то легко убедиться в их исчезновении под влиянием бактерицидного вещества, растворенного в жидкости. В этом отношении мы видели, следовательно, большую аналогию с фактами, установленными Берингом и Нисэном по отношению к вибриону Гамалеи.

Впрыснув в брюшную полость вакцинированной морской свинки известное количество холерной культуры, содержащей вирулентные и подвижные вибрионы, и взяв затем, по-

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVII, стр. 355, и Deutsche med. Wochenschrift, 1896, стр. 97 и 119.

мощью стеклянной трубочки, немного перитонеальной жидкости, можно убедиться в том, что вибрионы подверглись глубоким видоизменениям в невосприимчивом организме. Уже через несколько минут после впрыскивания вибрионов лейкоциты почти совершенно исчезают из перитонеальной жидкости; в ней находят только несколько маленьких лимфоцитов и множество вибрионов, большинство которых превратилось в зерна (фиг. 39), представляя вполне типичное пфейфферовское явление. Рядом с круглыми зернами наблюдаются и вздутые вибрионы, и такие, которые сохранили нормальную форму. Все они совершенно неподвижны. Некоторые зерна соединены маленькими кучками, другие остаются изолированными в жидкости.

Если к висячей капле, заключающей превращенных вибрионов, прибавить немного разбавленного водного раствора метиленовой синьки, то некоторые зерна очень сильно окрашиваются, в то время как другие представляют очень бледную, едва заметную окраску. Многие из этих зерен еще живы; это видно из того, что вне организма они расправляются и вновь принимают вид вибрионов. Но большое число этих зерен не обнаруживает никакой жизненности и, очевидно, мертвы. П ф е й ф ф е р и некоторые другие наблюдатели утверждают, что зерна могут раствориться в перитонеальной жидкости вполне, подобно тому как кусок сахара растворяется в воде. Я тщательно старался удостовериться в этом явлении исчезновения зерен в висячих каплях перитонеальной жидкости, но никогда не наблюдал уменьшения числа превращенных вибрионов. Его не было даже через несколько дней; я не видел также процесса растворения зерен. Тем не менее несомненно, что зернистое перерождение указывает на очень серьезное повреждение холерных вибрионов под влиянием перитонеальной жидкости иммунизированного организма.

Было желательно определить механизм пфейфферовского явления; Ф и ш е р¹ старался свести его к осмотическим влияниям солей тех жидкостей, в которых находятся

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1900, т. XXXV, стр. 1.

вибрионы. По его мнению, внутриклеточное давление последних увеличивается под влиянием большего или меньшего содержания солей в тех жидкостях, в которых они развились. Вследствие этого вибрионы разбухают или же выпускают круглую каплю протоплазмы из одного из своих полюсов. Объяснение это не было достаточно обставлено автором и его нельзя считать доказанным. Наоборот, приходится допустить, что зернистое перерождение обязано ферментативному действию перитонеального экссудата, как мы это увидим ниже.

В то время как вибрионы претерпевают это перерождение в брюшной полости иммунизированной морской свинки, последняя оправляется от кратковременного недомогания и продолжает жить; новые же, не предохраненные морские свинки умирают с громадным количеством вибрионов, кишящих в брюшном экссудате. Разница между обоими животными в высшей степени резкая и понятно, что Пфейффер, пораженный ею, мог приписать приобретенный иммунитет своих свинок исключительно зернистому перерождению, вызванному бактерицидным веществом, заключенным в жидкостях иммунизированного животного.

Легкость, с которой наблюдается изменение формы вибрионов под влиянием жидкостей организма, значительно облегчает изучение бактерицидного вещества.

Прежде чем перейти к вопросу о роли вещества этого в приобретенном иммунитете, мы должны остановиться на главных свойствах его. Способность вызывать пфейфферовское явление, очень явная в брюшной жидкости, представляется такой же и в кровяной сыворотке иммунизированных морских свинок; это было показано Бордэ. Когда серум совершенно свеж, то капли его достаточно, чтобы легко и быстро превратить множество вибрионов в зерна.

Но достаточно срока в несколько дней или нагревания до 55° в течение часа для полного исчезновения вещества, производящего пфейфферовское явление. Особенность эта тотчас обнаруживает присутствие микроцитаза в жидкостях морской свинки, которая приобрела иммунитет против холерного вибриона.

Кровяная сыворотка и перитонеальная жидкость морской свинки, однако, и после освобождения от микроцитаза нагреванием до 55° и 56° сохраняют поразительное влияние на вибрионов. Последние не претерпевают более зернистого перерождения под влиянием нагретых жидкостей, но становятся неподвижными, сгущаются и приобретают особенную чувствительность к действию цитаза. Вскоре после открытия пфейфферовского явления мне удалось доказать, что это зернистое перерождение может быть при следующих условиях получено *in vitro*. Приготавливают висячую каплю из кровяного серума морской свинки, вакцинированной против холерного вибриона; серум этот потерял способность вызывать сам по себе зернистое перерождение вибрионов. К нему прибавляют капельку брюшной лимфы новой, непривитой, морской свинки; лимфа эта заключает живые или мертвые лейкоциты и сама по себе также неспособна вызвать пфейфферовское явление.

Когда же к смеси этих двух жидкостей, из которых каждая отдельно недействительна, прибавляют немного холерных вибрионов, то последние немедленно превращаются в зерна. Это превращение, полученное *in vitro*, вполне сходно с тем, которое происходит в брюшной полости вакцинированного животного.

Бордэ¹ сделал в моей лаборатории очень обстоятельную работу относительно пфейфферовского явления вне организма. Он нашел, что в моем опыте брюшная лимфа может быть заменена кровяной сывороткой новой морской свинки, не мешая зернистому перерождению.

Бордэ значительно разработал этот вопрос и пришел к тому результату, что пфейфферовское явление обязано действию двух веществ. Одно из них находится в нагретых до 55—56° (или иным путем лишенных возможности самостоятельно вызывать зернистое перерождение) серуме и брюшной жидкости морской свинки, вакцинированной против холеры. Вещество это выдерживает вышеупомянутую температуру и теряет свою способность только после нагревания

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, стр. 462.

до 68—70°. Второе из этих веществ, находящееся в брюшной лимфе или в кровяной сыворотке свежей морской свинки, разрушается, наоборот, при 55—56° и есть не что иное, как обыкновенный цитаз (или алексин), свойственный жидкостям нормальных животных.

Итак, факты, приведенные нами относительно пфейфферовского явления в жидкостях иммунизированных животных, объясняются следующим образом. Брюшной экссудат или кровяная сыворотка этих животных в свежем виде легко вызывают зернистое превращение, потому что в этих жидкостях соединены оба необходимых для этого вещества.

Но так как микроцитаз — вещество очень неустойчивое, разрушающееся от времени и от нагревания до 55—56°, то жидкости иммунизированных животных очень легко теряют его. Поэтому кровяная сыворотка вне организма через некоторое время становится неспособной превращать вибрионов в зерна. Когда же к ней прибавляют немного цитаза, находящегося в кровяной сыворотке или в брюшной лимфе новой морской свинки, то превращение происходит с большой быстротой.

Таким образом, серуму иммунизированных животных, ставшему недействительным, возвращают его способность вызывать пфейфферовское явление. Объяснение это, сформулированное Б о р д э, соответствует совокупности всех известных фактов и стало общепринятым.

Так как жидкости иммунизированных животных, ставшие неспособными превращать вибрионов в зерна, сохраняют свою способность останавливать подвижность этих микробов и сгущивать их, то возникает вопрос, необходимо ли агглютинативное вещество, мало чувствительное к высокой температуре, для производства пфейфферовского явления. И действительно, некоторое время можно было думать, что явление это обязано микроцитазу, действующему на вибрионов, подвергнувшихся сначала влиянию агглютинативного вещества.

Последнее выдерживает нагревание до 55—56° и разрушается только при более высоких температурах; оно сохраняется в серуме долго после полного исчезновения цитаза.

Аналогия несомненна между агглютинативным веществом жидкостей животных, приобретших иммунитет, и предохранительным веществом тех же жидкостей, выдерживающим высокие температуры, и, однако, эти два вещества не тождественны.

Целый ряд фактов, с которыми мы не замедлим познакомить читателя, несомненно, доказывают это. Серум может быть очень агглютинативен, не будучи в состоянии превратить вибрионов в зерна и наоборот. Вещество, способствующее пфейфферовскому явлению и находящееся в жидкостях иммунизированных морских свинок, есть не что иное, как «фиксатор», сходный с тем, который был уже описан нами в серумах животных, привыкших резорбировать различные клеточные элементы. Как и при этом резорбировании, фиксаторы также специфичны и при разрушении микробов. Так, фиксатор, способствующий зернистому превращению, не только отличается от фиксаторов, сенсibiliзирующих красные шарики и семенные тела, но отличается также от фиксаторов, вызывающих чувствительность других бактерий. Специфичность эта была обнаружена и изучена Пфейфером, установившим, что она может служить для распознавания бактериальных видов. Серум свинки, иммунизированной против холерного вибриона, вызывает чувствительность этих вибрионов исключительно против действия микроцитаза. Даже такие соседние вибрионы, как, например, многие водные, нечувствительны к фиксатору антихолерного серума. С другой стороны, серумы, полученные после вприскивания этих водных вибрионов, не в состоянии вызвать зернистое превращение холерного вибриона.

Когда одному и тому же животному прививают несколько видов вибрионов, то полученный серум или брюшная жидкость вызывает пфейфферовское явление со всеми этими привитыми видами вибрионов.

Такой антивибрионный серум включает один только цитаз против вибрионов, но столько различных фиксаторов, сколько было привитых видов.

Когда под влиянием жидкостей организма иммунизированных животных сильному зернистому превращению под-

вергаются вирулентные вибрионы, то это служит очень драгоценным указанием совместного присутствия цитаза и специфического фиксатора. Как было сказано в начале описания приобретенного иммунитета морских свинок против холерного вибриона, пфейфферовское явление обнаруживается в перитонеальной жидкости этих животных уже через короткое время после прививки вибрионов (через 5—20 минут).

Это доказывает, что в ней действительно соединены оба вещества и что фиксатор и цитаз растворены в плазме экссудата. Наблюдается ли то же и во всех частях тела иммунизированных животных?

Если вместо брюшной полости мы введем холерный вибрион в подкожную клетчатку или в переднюю камеру глаза, то пфейфферовского явления вовсе не произойдет. Изолированные или соединенные маленькими кучками вибрионы не претерпевают зернистого превращения; они хорошо сохраняют свою нормальную форму вибрионов и остаются живыми гораздо дольше, чем в брюшной полости. Наблюдаются такие вибрионы, которые живут еще 24 часа после прививки под кожу и несколько дней (4—6) в передней камере глаза. Когда вводят холерный вибрион в отек лапы, вызванный замедлением кровообращения, то пфейфферовское явление также не наблюдается и вибрионы остаются живыми довольно долго. Факты эти, конечно, указывают на то, что в жидкости пассивного отека, так же как и в глазной влаге или в подкожной клетчатке, не находится обоих веществ, необходимых для зернистого превращения. Но отсутствуют ли они оба или только одно из них?

Вопрос этот легко разрешить с помощью прибавления к названным жидкостям серума новых морских свинок, который сам по себе не в состоянии произвести пфейфферовского явления. Бордэ¹ сделал эти опыты и пришел к тому выводу, что жидкость пассивного отека иммунизированной морской

¹ Contribution à l'étude de sérum chez les animaux vaccinés. Annales de la Société royale des sciences naturelles et médicales de Bruxelles, 1895, т. IV.

свинки, смешанная с новым серумом, превращает холерного вибриона в зерна. Это происходит только в меньшей степени, чем под влиянием серума, нагретого до 55—56°, той же иммунизированной свинки и также добавленного новым серумом.

Мы имеем, следовательно, право заключить, что отечная жидкость не включает цитаза, но содержит известное количество холерного фиксатора, однако меньшее, чем кровяная жидкость. Что же касается глазной влаги иммунизированных животных, то аналогичные опыты доказали, что она не включает ни одного из двух веществ, необходимых для производства пфейфферовского явления.

Факты, в общих чертах изложенные мной, приводят к следующей точке зрения. У животного, иммунизированного против холерного вибриона, микроцитаз находится в брюшном экссудате, но не переходит ни в жидкость пассивного отека, ни в глазную влагу. Холерный фиксатор также находится в перитонеальной жидкости и переходит в отек, но не проникает в глазную влагу. Это указывает на то, что микроцитаз находится в жидкостях, богатых лейкоцитами, и отсутствует в тех, которые включают мало или вовсе не включают этих клеток.

Введение вибрионов в брюшную полость иммунизированных морских свинок тотчас вызывает пфейфферовское явление и в то же время производит исчезновение большинства лейкоцитов из брюшной лимфы. Мы уже несколько раз имели случай говорить об этом фаголизе, так как он происходит вследствие впрыскивания в брюшную полость крови, семенных тел и различных жидкостей.

Фаголиз тем сильнее, чем больше количество впрыснутой жидкости и чем больше отличается ее температура от нормальной температуры брюшной полости.

П и е р а л л и н и¹ изучал в моей лаборатории фаголиз в брюшной полости морской свинки и пришел к нескольким, стоящим внимания заключениям.

Из всех употребленных им жидкостей, как вода, бульон, фильтрованные микробные культуры и физиологический рас-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 308.

твор поваренной соли, последняя вызывает наименее сильный фаголиз, хотя еще и достаточно явный. Тотчас после впрыскивания жидкостей количество лейкоцитов в брюшной лимфе очень значительно уменьшается, и клетки эти можно найти соединенными в кучки на сальнике.

Многие из них обнаруживают явные признаки ослабления и частичного разрушения. Рядом с лейкоцитами находятся фибринные массы; это подтверждает, что часть лейкоцитов подверглась сильному повреждению и выпустила фибрин-фермент, вызвавший свертывание фибрина. Когда П и е р а л л и н и впрыскивал жидкости, заключающие суспендированные красящие вещества в порошке, как тушь или киноварь, то он видел, что вещества эти скоплялись на сальнике, который окрашивался в черный или красный цвет. Микроскопическое исследование обнаруживало слабый фагоцитоз и множество свободных красящих зерен среди фибринных волокон.

Лейкоциты, высвобождающие фибрин-фермент во время этого фаголиза, могут точно так же выделять известное количество своего микроцитаза. Последний, переходя в брюшную жидкость, и вызывает пфейфферовское явление. Если предположение это верно, то устранение фаголиза должно бы мешать зернистому перерождению вибрионов. Гипотезу эту нетрудно проверить, так как мы имеем средство помешать или по крайней мере значительно уменьшить фаголиз. В работе, выполненной в лаборатории П ф е й ф ф е р а, И с а е в ¹ показал, что впрыскивание физиологической воды, бульона, мочи и т. д. возбуждает лейкоциты и притягивает значительное количество их в брюшную полость. Легко было предвидеть, что такое впрыскивание уменьшит фаголиз. И в самом деле, если сначала впрыснуть несколько кубических сантиметров физиологической воды или свежего бульона в брюшную полость морской свинки и на следующий день повторить ту же операцию, то можно удостовериться, что фаголиз гораздо слабее, чем после первого впрыскивания.

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XXIV, стр. 287.

П и е р а л л и н и, повторивший эти опыты, наблюдал, что фагоцитоз красящих зерен гораздо полнее у морских свинок, подготовленных предварительным впрыскиванием в брюшную полость. В этом случае количество фибрина на сальнике гораздо слабее и все происходящие при этом явления вообще показывают, что повреждение лейкоцитов у этих морских свинок очень ослаблено.

Нам удалось установить, что в том случае, когда фаголиз ослаблен таким образом, пфейфферовское явление не воспроизводится или же обнаруживается в очень слабой степени. Если опыт удался, то жидкость, взятая из брюшной полости морской свинки, подготовленной накануне и привитой холерной культурой, непрозрачна и густа, как гной. Она заключает множество хорошо сохранных лейкоцитов, большое число которых уже через несколько минут наполняется вибрионами. Плазма этого экссудата заключает много вибрионов, сохранивших свой нормальный вид и, за немногими исключениями, не превращенных в зерна.

Немного позже не остается вовсе свободных вибрионов: все они внутри лейкоцитов.

П ф е й ф ф е р¹ восстал против вышеприведенных мной фактов, потому что ему никогда не удавалось помешать зернистому перерождению вибрионов, несмотря на предварительное впрыскивание хлористого натрия. А б е л ь², повторивший те же опыты, высказывает среднее мнение: в то время как у морских свинок, подготовленных впрыскиванием накануне, он наблюдал зернистое превращение части вибрионов, другая часть их становилась добычей лейкоцитов.

Дело в том, что устранение фаголиза требует особенных условий: впрыскиваемый бульон должен быть свежеприготовленным и нагретым до 37—39° до введения в брюшную полость. Даже при таких предосторожностях случается иногда, что опыт нехорошо удастся. Делая его, следует руководствоваться видом брюшной жидкости, которую берут с помощью маленьких стеклянных трубочек. Если жидкость, проникаю-

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1896, стр. 120.

² Zentralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XX, стр. 761.

щая в трубку, прозрачна или же мутна, то это указывает на то, что произошел фаголиз, несмотря на подготовительное впрыскивание.

Опыт хорошо удается в случае, когда брюшной экссудат очень мутен и походит на гной.

Так как очень существенно установить совместное устранение пфейфферовского явления и фаголиза, то я просил Г а р н ь е¹ выполнить новые опыты с целью окончательно решить этот вопрос. Он испробовал целый ряд жидкостей для предварительной подготовки животных и показал, что свежий бульон дает наилучшие результаты. У морских свинок, у которых удалось свести фаголиз до минимума, фагоцитоз наступал после впрыскивания вибрионов. Уже от двух до пяти минут вслед за тем множество микробов находилось внутри лейкоцитов; свободные же микробы в то время были малочисленны и не претерпевали пфейфферовского превращения.

Г а р н ь е присоединяет к своей статье фотографические снимки лейкоцитов, переполненных вибрионами, вид которых должен убедить наиболее скептического читателя. Со времени появления этой статьи не было высказано ни одного возражения, так что вопрос об устранении зернистого превращения вибрионов может считаться окончательно установленным. Я, впрочем, показал это многим наблюдателям, которые могли удостовериться в действительности этого факта. Итак, следует признать, что пфейфферовское явление происходит в брюшной полости только под условием фаголиза. И так как ввиду этого очень вероятно, что микроцитаз, необходимый для превращения вибрионов, высвобождается из поврежденных лейкоцитов, то следует проверить это предположение рядом других опытов.

Если гипотеза эта верна, то пфейфферовское явление не должно было бы совершаться в тех частях тела, где нет или почти нет предсуществующих лейкоцитов. Условия эти могут быть выполнены при впрыскивании холерных вибрионов в подкожную клетчатку или в переднюю камеру глаза

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 767.

морских свинок, хорошо вакцинированных против холерного вибриона. При этих условиях вибрионы сохраняют свою нормальную форму и никогда не превращаются в зерна, как мне удалось показать это в своей работе о внеклеточном разрушении холерных вибрионов.

П ф е й ф ф е р возражал против этого результата, утверждая, что под кожей вакцинированной морской свинки правильным образом происходит зернистое превращение, хотя слабее и позже, чем в брюшной полости.

Противоречие между опытами П ф е й ф ф е р а и моими объясняется следующим образом.

Когда прививают вибрионы в подкожную клетчатку или когда берут образовавшийся в ней экссудат, то иногда производят при этом маленькие кровоизлияния; это вызывает освобождение известного количества микроцитаза из лейкоцитов, находящихся в кровоизлиянии и также выделяющих в излившуюся кровь часть своего фибрин-фермента. Когда опыт удастся, т. е. когда не происходит никакого кровоизлияния во время оперирования, то экссудат подкожной клетчатки содержит одни нормальные вибрионы без следа пфейфферовского явления в жидкости.

Если бы настоящей причиной приобретенного иммунитета было внеклеточное зернистое превращение вибрионов, то отсутствие этого явления в подкожной клетчатке вакцинированных морских свинок должно было бы привести к смерти.

В действительности же ничего подобного не происходит, и животное отлично выдерживает прививку вибрионов. Вывод этот, однако, допускает серьезное возражение. Так как в большинстве случаев холерный вибрион, привитый под кожу, не в состоянии вызвать смертельной инфекции даже у новых, не вакцинированных, свинок, то пример этот надо отнести к естественному иммунитету. В действительности же этот род иммунитета может зависеть от других причин, чем приобретенная невосприимчивость.

Чтобы ответить на это возражение, пришлось выбрать такую расу вибрионов, которая была бы способна убивать при подкожном впрыскивании.

М е н и л ь¹ взялся в моей лаборатории выполнить опыты с вибрионом М а с с а у а, признанным некоторыми наблюдателями за холеровидного вибриона.

Привитый под кожу новых морских свинок, он вызывает образование отека, в котором кишат микробы; вскоре они распространяются в организме и убивают его в 24 часа. И, однако, вибрионы эти, впрыснутые под кожу хорошо вакцинированной морской свинки, вполне переносятся ею, без малейшего пфейфферовского явления. При этих условиях часть вибрионов сначала соединяется в кучки, хотя остается довольно значительная часть изолированных и свободных микробов. Через несколько часов после прививки число скоплений уменьшается; изолированные вибрионы становятся многочисленнее, что указывает на известное приспособление микроба к среде, в которой он находится. Но вибрионы никогда не превращаются в зерна, пока они остаются свободными в экссудате подкожной клетчатки.

С а л и м б е н и² в работе, выполненной в моей лаборатории, хотел убедиться, происходит ли пфейфферовское явление в подкожной клетчатке лошади, усиленно иммунизированной против холерного вибриона. Животному этому в течение 14 месяцев прививали его в значительном количестве и серум крови очень сильно и быстро превращал вибрионов в зерна. И тем не менее, несмотря на столь благоприятные условия для пфейфферовского явления, последнее никогда не происходило под кожей лошади. Впрыснутые вибрионы через короткое время становились совершенно неподвижными, но сохраняли свою форму и жили в течение нескольких часов. Экссудат, взятый через 48 часов после прививки, давал еще культуру холерного вибриона.

Так как в переднюю глазную камеру легче ввести холерные вибрионы, чем под кожу, не производя кровоизлияния, и так как глазная влага не содержит фиксатора, то П ф е й ф ф е р сам мог убедиться в отсутствии зернистого превращения в ней. Наблюдение этого факта не представ-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 375.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 199.

ляет никакого затруднения, и можно видеть в течение долгого времени, как свободные и вполне подвижные вибрионы быстро двигаются в глазной влаге.

Глазной экссудат включает много таких живых вибрионов и сделанные из него посевы прорастают даже тогда, когда жидкость взята из глаза через несколько дней после прививки.

Совокупность всех этих тщательно установленных фактов вполне доказывает, что микроцитаз в жидкостях живого животного находится только там, где есть много предсуществующих лейкоцитов и при условии более или менее сильного фаголиза. Вывод этот можно подтвердить опытом, имеющим решающее значение. Если хорошо вакцинированной против холерного вибриона морской свинке, серум которой *in vitro* очень быстро производит пфейфферовское явление, впрыснуть эмульсию этих микробов прямо в вену, то последние не претерпевают зернистого перерождения.

Опыт этот был выполнен и описан Б о р д э ¹. Впрыснув в яремную вену хорошо вакцинированной против холерного вибриона морской свинки эмульсию этого микроба, он вскрыл животное через полчаса и нашел в крови сердца вибрионы, не изменившие свою форму и способные окрашиваться метиленовой синькой. Посевы из крови сердца, из печени и селезенки дали культуры этих вибрионов. У другой, гипервакцинированной к этому микробу и привитой тем же способом морской свинки кровь, взятая вскоре (4—15 минут) затем, содержала, как было видно на препаратах, окрашенных метиленовой синькой, хорошо окрашенные вибрионы; не изменившие своей формы и совершенно неповрежденные.

Это служит наиболее прямым доказательством отсутствия пфейфферовского явления в кровяной жидкости живого животного, имеющего очень сильно развитую искусственную невосприимчивость. Не изменившие форму вибрионы находились внутри лейкоцитов.

Л е в а д и т и ² повторил эти опыты у меня в лаборатории. Он разнообразил условия, при которых впрыскивал виб-

¹ Annales de la Société des sciences médicales et naturelles de Bruxelles, 1895, т. IV.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

рионы в кровяные сосуды. Иногда ему удавалось наблюдать фаголиз лейкоцитов в крови и их почти полное исчезновение из периферического кровообращения.

В этих случаях поврежденные лейкоциты скоплялись в легочных капиллярах, причем множество их окружало массу вибрионов, превращенных в зерна. Но фаголиза можно легко избежать, подготовив животных впрыскиванием физиологической воды или бульона. При этих условиях фагоциты остаются в кровяном потоке и вскоре поглощают вибрионов. Но, в то время как вибрионы, остающиеся еще свободными в кровяной плазме, сохраняют неприкосновенными свою форму и способность окрашиваться, те из них, которые заключены внутри микрофагов, большей частью превращены в зерна. Быстрота, с которой фагоциты эти поглощают и видоизменяют вибрионов, поистине удивительна.

Итак, в этом случае, представляющем нам типичный пример реакции организма при приобретенном иммунитете, мы видим очень резкий и почти мгновенный фагоцитоз. Процесс этот тот же, как и описанный нами у вакцинированных морских свинок, у которых фаголиз отсутствовал вследствие подготовительных впрыскиваний. В подкожной клетчатке и в передней камере глаза, где пфейфферовское явление постоянно отсутствует, фагоцитоз следует своему обыкновенному пути и приводит к уничтожению вибрионов. Результат этот был много раз подтвержден, как это видно из работ Бордэ, Мениля и Салимбени.

Стоит только сравнить распространенность пфейфферовского явления с фагоцитозом у животных, иммунизированных против холерного вибриона, чтобы убедиться в ограниченности первого явления и в общности второго. Можно было бы противопоставить этому последнему выводу отсутствие поглощения вибрионов в брюшной жидкости морских свинок, иммунизированных, но не предохраненных против фаголиза.

Когда вскоре после впрыскивания вибрионов в брюшную полость из нее вытягивают немного перитонеального экссудата помощью тоненькой трубочки, то действительно наблюдают одно только очень сильное пфейфферовское явление;

фагоцитоз же почти или вполне отсутствует. Но этот способ не удовлетворителен. Для того чтобы составить себе понятие о том, что действительно происходит в брюшной полости, необходимо вскрыть животное и тщательно осмотреть брюшину и особенно сальник.

Как было показано сначала Максом Грубером¹, а позднее Кантакузеном², сальник в этом случае покрыт толстым слоем, содержащим большое количество лейкоцитов, часть которых наполнена вибрионами. Кроме того, слой этот включает массу вибрионов, отчасти превращенных в зерна, отчасти агглютинированных или изолированных и не изменивших своей формы вибриона. С течением времени фагоцитоз становится все более и более резким, так что невозможно отрицать его существование или же приписывать ему второстепенную роль.

Мы видели, что устранение пфейфферовского явления в брюшной полости и в крови или же полное отсутствие его в подкожной клетчатке и в передней глазной камере нисколько не лишало вакцинированную свинку ее приобретенного иммунитета. Она отлично выносит прививку вибрионов, причем последние в жидкостях ее не превращаются в зерна. И, однако, превращение это существует, но исключительно внутри фагоцитов. Как было уже изложено относительно естественной невосприимчивости (глава VI, VII), поглощенные микрофагами вибрионы почти тотчас претерпевают в них совершенно сходное изменение формы с тем, которое наблюдается при настоящем пфейфферовском явлении. Микрофаги часто наполнены множеством зерен, происшедших из поглощенных вибрионов, - которые вскоре совершенно перевариваются.

Этот постоянный при фагоцитозе вибрионов факт дает нам еще лишнее доказательство микрофагного происхождения микроцитаза.

Если пфейфферовское явление представляет только частный случай, при котором зернистое перерождение виб-

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1896, стр. 277 и 310.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 273.

рионов происходит в жидкости, содержащей микроцитаз, то совершенно естественно, что устранение его не влечет за собой смертельной инфекции предохраненных животных. Наоборот, если столь распространенная фагоцитарная реакция играет действительно существенную роль в приобретенном иммунитете, то все, что мешает ей, должно в то же время нарушать и невосприимчивость. С целью разрешить эту задачу К а н т а к у з е н¹ предпринял в моей лаборатории подробное исследование на этот счет.

Он установил, что впрыскивание опиума в несмертельной дозе наркотизирует морскую свинку и в то же время останавливает подвижность лейкоцитов.

Если под кожу вакцинированной морской свинки ввести маленькие стеклянные трубочки с холерными вибрионами, то у ненаркотизированного животного они наполняются множеством лейкоцитов. У морской же свинки, получившей опиум, введенные трубочки в течение нескольких часов не заключают лейкоцитов и клетки эти проникают в них только позднее. Итак, когда К а н т а к у з е н впрыскивал в брюшную полость прочно вакцинированной морской свинки большую дозу холерного вибриона, то животное легко выносило прививку. Но свинки эти, подверженные влиянию опиума, умирали от такой же дозы вибрионов.

Несмотря на значительное расширение и гиперемию сосудов и на сильное увеличение количества лейкоцитов крови, в первые часы после впрыскивания опиума у наркотизированных животных не происходит диапедеза. Только позднее (через 5—6 часов после впрыскивания) в брюшной полости начинают появляться лейкоциты. Вибрионы пользуются периодом бездействия фагоцитов и размножаются, сохраняя свою подвижность и способность окрашиваться основными анилиновыми красками. Когда запоздалые лейкоциты притекают в брюшную полость, они находят ее уже наводненной массой вибрионов. Несмотря на это, лейкоциты, а именно микрофаги, поглощают громадное количество микробов. Это, однако, не мешает гибели морских свинок, хотя и наступаю-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 288.

щей несколько часов позднее, чем у непрехохраненных свидетелей.

В минуту смерти эксудат не содержит больше свободных вибрионов, так как все они поглощены микрофагами, внутри которых подверглись зернистому превращению. При вскрытии животного на сальнике наблюдается большое количество маленьких вибрионов, никогда не встречающихся у ненаркотизированных животных.

Итак, достаточно было только на несколько часов замедлить фагоцитарную реакцию, для того чтобы прочно вакцинированные морские свинки погибли от вибрионов. Понятно, что ввиду такого результата можно, не колеблясь, приписать фагоцитозу гораздо более существенную роль в приобретенной невосприимчивости, чем пфейфферовскому явлению.

Изучение других болезней, вызванных вибрионами, только подтверждает общие выводы, вытекающие из подробного исследования внутренних процессов приобретенной невосприимчивости к холерному вибриону. Мы должны здесь напомнить читателю открытие Б е р и н г а и Н и с с е н а очень резкой бактерицидной способности кровяной сыворотки морских свинок, предохраненных против гамалеевского вибриона. В те времена, когда впервые был найден этот факт, можно было думать, что способность крови убивать вибрионов могла одна, сама по себе, объяснить приобретение иммунитета.

Но сравнительное изучение явлений, происходящих вне живого организма и внутри него, вскоре доказало неосновательность этой гипотезы.

В то время как вибрионы, посеянные в серуме гипервакцинированных морских свинок, погибают в нем в очень большом количестве, а иногда и вполне, те же микробы, привитые в подкожную клетчатку тех же животных, остаются живыми в течение нескольких дней. Вибрион Г а м а л е и гораздо менее холерного склонен к зернистому перерождению и встречается невидоизмененным даже внутри лейкоцитов. Следовательно, в этом случае нечего искать пфейфферовского явления.

Быстрое и сильное происходит разрушение гамалеевского вибриона *in vitro* в кровяном серуме предохраненных морских свинок, и продолжительное выживание этих микробов в живом организме еще раз показывает нам, что не следует никогда отождествлять обе категории явлений. С другой стороны, факт этот дает новое доказательство того, что во время приготовления серума параллельно со свертыванием крови происходит другой процесс, сообщающий серуму бактерицидную способность. Вполне очевидно, что здесь, как и в примере холерного вибриона, мы имеем дело с освобождением микроцитаза из разрушенных или поврежденных лейкоцитов. Действуя сообща со специфическим фиксатором жидкостей, цитаз этот убивает введенных в серум вибрионов. В живом же организме, где микроцитаз не свободен, микробы, хотя и находятся под влиянием фиксатора, тем не менее сопротивляются, пока не становятся добычей фагоцитов.

В исследовании, сообщенном мной на Лондонском международном гигиеническом конгрессе 1891 г.¹, я показал, что фагоцитарная реакция очень сильна у морских свинок, предохраненных против вибриона Г а м а л е и.

Прививка этого микроба в подкожную клетчатку производит быстрое смертельное заболевание у новых морских свинок. У предохраненных же животных она вызывает образование обильного экссудата, в котором многочисленные вибрионы вскоре наталкиваются на сопротивление со стороны фагоцитов. Последние поглощают живых микробов, задерживая их довольно долго внутри себя, но, в конце концов, всегда вполне переваривают их. В последний период этой борьбы иногда внутри лейкоцитов находят вибрионов, превращенных в круглые зерна. Именно с этими клетками, наполненными поглощенными микробами, мне впервые удалось выполнить опыт, который с тех пор часто повторяли с тем же постоянным результатом.

Если у хорошо предохраненной морской свинки взять каплю подкожного экссудата в такое время, когда все виб-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 465.

рионы с некоторых пор уже поглощены лейкоцитами, и перенести ее в виде висячей капли в термостат при 35—37°, то можно удостовериться, что поглощенные вибрионы развиваются внутри фагоцитов, погибших вне организма. Вибрионы сначала переполняют лейкоциты и, продолжая размножаться, разрывают их и распространяются в жидкости висячей капли (фиг. 40 и 41). Опыт этот доказывает, во-первых, что вибрионы были поглощены живыми и, во-вторых, что плазма экссудата неспособна помешать их дальнейшему развитию.

Познакомившись в общих чертах с главнейшими явлениями, происходящими с вибрионами в искусственно невосприимчивом организме, нам надо узнать, имеет ли их способ разрушения и исчезновения общее значение? Вполне естественно начать это изучение со спирилл, так как они во многих отношениях очень сходны с вибрионами. Задача эта представляется легкой, особенно благодаря очень тщательной, недавно появившейся работе Савченко¹ относительно спирохеты Обермейера возвратного тифа. Мы уже знаем из сказанного в VI главе, что спирохеты, заключенные в крови зараженных этой болезнью, разрушаются макрофагами в брюшной полости морских свинок. Эти фагоциты и устанавливают естественную невосприимчивость морской свинки против паразита возвратного тифа. У морских свинок, которым несколько раз вводили кровь или серум, содержащие спириллы, разрушение этих микробов производится иначе.

Когда Савченко вводил большое количество спирохет Обермейера в брюшную полость таким образом подготовленных морских свинок, то наблюдал сходное с пфейфферовским явлением перерождение этих микробов.

Через короткое время большая часть спирохет принимает вид очень тонких спирилл, склеенных с круглыми зернами. Изменившись таким образом, они теряли подвижность и скупивались. Здесь, следовательно, несомненно, происхо-

¹ Русский архив патологии и т. д., 1900, т. IX, стр. 584, Савченко и Мелких, Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 503.

дило внеклеточное разрушение спирилл, но оно обнаруживалось только в брюшной полости.

Спириллы, впрыснутые в подкожную клетчатку подготовленных морских свинок, вызвали в ней образование обильного и твердого экссудата. В нем встречались лейкоциты, содержащие спирохеты, сохранявших нормальную форму. Микробы эти находились исключительно в макрофагах и не представляли никаких признаков пфейфферовского явления. Оно отсутствовало также и у новых морских свинок, которым было впрыснуто под кожу то же количество спирилл. Только отек, образовавшийся на месте прививки у этих животных, был мягкий и исчезновение спирилл, т. е. поглощение их макрофагами, происходило значительно позднее, чем у подготовленных морских свинок.

В этом отношении, следовательно, существует полная аналогия с вибрионами: в обоих случаях зернистое перерождение под кожей отсутствует и наблюдается поглощение микробов лейкоцитами экссудата; с другой стороны, в брюшной полости происходит пфейфферовское явление. Вышеуказанная аналогия распространяется еще дальше. Так, Савченко удалось так же легко, как и с вибрионами, устранить пфейфферовское явление в брюшной полости у морских свинок, подготовленных повторными прививками человеческого серума, богатого спириллами. Для этого ему стоило накануне опыта впрыснуть известное количество бульона в брюшную полость своих предохраненных свинок. Когда через 24 часа вслед за тем он прививал им спириллы в то же место, то последние в течение целых часов сохраняли свою подвижность, не обнаруживали никакого зернистого перерождения и, в конце концов, были поглощены целиком макрофагами.

Из этих наблюдений вытекает, что спирохеты возвратного тифа в организме морских свинок, подготовленных предварительными впрыскиваниями, подчиняются тем же законам, которые установлены относительно приобретенной невосприимчивости против вибрионов. Спириллы поглощаются лейкоцитами и разрушаются внутри них. Исключение представляют те случаи, когда происходит фаголиз, благодаря

которому освобожденный цитаз действует на микробы вне лейкоцитов.

Открыв зернистое перерождение вибрионов, Пфейффер в сотрудничестве с несколькими из своих учеников принялся за исследование степени распространения этого явления в приобретенной невосприимчивости. Он остановился на тифозном коккобацилле, относительно которого напечатал очень подробную работу¹, выполненную совместно с Коллэ. Исследователи эти воспользовались открытием, сделанным Беймером и Пейпером², Шантемессом и Видалем³ и подтвержденным другими учеными, относительно того, что лабораторные животные, как мышь и морская свинка, легко могут быть предохранены против смертельного заболевания, вызываемого микробом брюшного тифа. Подобно тому как против экспериментального заражения морской свинки холерным вибрионом, точно так же и против тифозного коккобацилла очень легко можно предохранить животных прививкой несмертельной дозы живых микробов, стерилизованными культурами или фильтрованными культурами. У мелких лабораторных животных этим путем достигается очень резко выраженная приобретенная невосприимчивость. Изучение явлений, происходящих в предохраненном организме, доказало вообще их аналогию с явлениями, описанными у вибрионов. В брюшной полости предохраненных морских свинок не происходит пфейфферовского явления в строгом смысле, т. е. только немногие бациллы претерпевают зернистое перерождение, большинство же их сохраняет палочковидную форму; тем не менее они, очевидно, сильно повреждены, так как становятся подвижными и более или менее полностью агглютинируются. Однако микробы эти, посеянные на питательных средах, хорошо развиваются и дают обильные культуры.

Итак, брюшная жидкость, несомненно, действует на тифозного коккобацилла, но в гораздо меньшей степени, чем

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1895, т. XXI, стр. 203.

² Idem, 1887, т. II, стр. 110.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1888, т. II, стр. 51.

действует на холерных вибрионов брюшной экссудат морских свинок, предохраненных против этого вибриона. В обоих случаях происходит ясно выраженный фаголиз, благодаря которому выделяется микроцитаз; действие последнего не более выражено относительно вибриона, чем относительно тифозного бацилла. Это внеклеточное повреждение тифозного коккобацилла в брюшной полости легко может быть устранено впрыскиванием бульона, физиологической воды или нормального серума накануне опыта. Как и в случае вибрионов и спирилл, устранение фаголиза в то же время мешает внеклеточному действию на тифозных бацилл.

Такая же аналогия наблюдается в явлениях, происходящих под кожей. Хотя экссудат и незначительно вредит тифозным коккобациллам, привитым в подкожную клетчатку предохраненных морских свинок, но они тем не менее подвергаются до известной степени агглютинации. Вредное влияние жидкостей здесь еще слабее, чем в брюшной полости.

Но, как и в брюшной полости предохраненных морских свинок, подготовленных впрыскиванием бульона, так же точно и в экссудате подкожном микробы уничтожаются фагоцитами. В обоих случаях происходит очень сильный приток лейкоцитов, большей частью микрофагов. Клетки эти поглощают и переваривают коккобацилл, которые через некоторое время окончательно исчезают. Микробы, поглощенные микрофагами, превращаются внутри них в зерна, совершенно сходные с теми, которые наблюдаются в случае холерного вибриона. В этом отношении аналогия между обоими микробами полная.

Оппель¹ повторил в моей лаборатории исследования Кантакузёна относительно действия опиума, тормозящего фагоцитоз. Результат получился тот же: под влиянием наркоза лейкоциты запаздывали, вследствие чего хорошо предохраненные морские свинки умирали от тифозной инфекции. То же вытекает и из опытов Вассермана². Мор-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1902, т. XVI.

² Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 173.

ские свинки, предохраненные против тифозного микроба, хорошо выдерживают несомненно смертельную для свидетелей дозу. Но когда одновременно с этой дозой микробов им прививают известное количество (3 см³) серума, мешающего фагоцитарной реакции, то морские свинки теряют невосприимчивость и умирают от тифа. Вассерман употреблял сыворотку кроликов, подготовленных серумом морских свинок.

Таким образом приготовленный серум кроликов нейтрализует действие цитаза морских свинок, но в то же время, как показал Безредка¹, он выполняет несколько других функций, а именно мешает фагоцитозу. Следовательно, приобретенный иммунитет морских свинок в опытах Вассермана был устранен главным образом антифагоцитарной функцией. Опыты эти дают нам новое доказательство важного значения фагоцитарной реакции при этом роде невосприимчивости. Это еще раз подтверждает аналогию между механизмом сопротивления организма против тифозного кокка и холерного вибриона.

Ввиду такой сильной аналогии бесполезно дольше настаивать на подробностях приобретенной невосприимчивости животных против экспериментальной болезни, вызываемой тифозным микробом. Обратимся к другому примеру, взятому из группы бацилл. Мы считаем нужным остановиться сначала на приобретенной невосприимчивости против палочки синего гноя (*Bacillus pyocyaneus*), считавшейся в течение целого ряда годов лучшим примером для изучения этого рода иммунитета.

Шаррен² первый произвел экспериментальное заболевание помощью этого микроба и напечатал несколько замечаний о приобретенной невосприимчивости кролика к палочке синего гноя. Он доказал возможность предохранения этих животных не только живыми бациллами, но и продуктами их культуры. Он преимущественно изучил кровяную сыво-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 209.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1889, стр. 250, 330, 627; 1890, стр. 203, 332, 195.

ротку предохраненных животных сравнительно с серумом новых кроликов по отношению к развитию в них палочки синего гноя.

Шаррэн не наблюдал в серуме предохраненных кроликов бактерицидного действия в строгом смысле слова и первый обратил внимание на некоторые изменения, претерпеваемые бациллами, развивавшимися в такой среде.

Он заметил, что при этих условиях не образуется красящего вещества палочки синего гноя. Кроме того, в сотрудничестве с Рожэ (Roger) он показал, что палочка синего гноя в серуме предохраненного кролика образует комки, состоящие из более или менее длинных цепочек, в то время как в сыворотке нового кролика, чувствительного к бацилле, последний развивается в виде нормальной, большей частью изолированной палочки.

Из этих опытов, сделанных *in vitro*, Шаррэн вывел, что под влиянием жидкостей предохраненного организма функции палочки синего гноя значительно ослабевают. Бушар¹ даже развил теорию приобретенной невосприимчивости, в которой он отводит главную роль тому, что микроб, проникший в невосприимчивый организм, находится в невозможности выделять свои жидкие продукты, мешающие расширению сосудов и, вследствие этого, выхождению из них белых кровяных шариков. Но сравнительное наблюдение фактов, происходящих у кроликов, чувствительных к болезни синего гноя, и у таких, которые предохранены от нее, показывает, что объяснение Бушара недопустимо.

Так, прививка палочки синего гноя под кожу уха новых, непрехохраненных, кроликов вызывает сильную воспалительную реакцию со значительной гиперемией.

Выхождение белых шариков наступает поздно и фагоцитоз совершается и определяется только через продолжительное время. Наоборот, при тех же условиях заражения у предохраненных кроликов гиперемия ушных сосудов незначительна, но диапедез наступает очень быстро и фагоцитоз сразу обнаруживается. Следовательно, быстрому стечению

¹ Les microbes pathogènes, Paris, 1892.

лейкоцитов к месту борьбы мешает вовсе не невозможность пройти сквозь стенки сосудов из-за отсутствия расширения последних, а слабость положительной чувствительности; в ней и заключается причина позднего и неполного фагоцитоза.

Объяснение это приложимо и к другим случаям приобретенной невосприимчивости.

Мюллер¹ в более недавнее время настаивал на роли бактерицидной способности серума животных, предохраненных против болезни синего гноя.

По его мнению, отрицательные результаты его предшественников теряют всякое значение, потому что опыты их были выполнены при доступе воздуха, в то время как бактерицидная способность может вполне проявляться только при отсутствии свободного кислорода. Поэтому исследователь этот стал сравнивать влияние бактерицидной способности серумов новых и предохраненных животных на палочку синего гноя при анаэробных условиях. Опыты его показали, что действительно кровяная сыворотка предохраненных животных бактерициднее, чем у новых кроликов. Но, прежде чем вывести какое бы то ни было заключение из этого факта, следует поставить вопрос: сравнимы ли явления, происходящие вне живого организма, с теми, которые совершаются внутри него?

Уже несколько раз было показано в предыдущих главах, что кровяная сыворотка, добытая кровопусканием, не может быть отождествляема после образования сгустка с плазмой циркулирующей крови, что совершенно бесполезно вновь возвращаться к этому вопросу.

Чтобы составить себе мнение о механизме невосприимчивости в живом организме, следует наблюдать ход явлений внутри предохраненного животного и делать выводы из наблюдений вне организма только после строгой критики их. Все вышеприведенные работы о невосприимчивости к палочке синего гноя грешат тем, что не следовали этому правилу.

После открытия пфейфферовского явления у животных, предохраненных против холерного вибриона, стали гораздо

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1900, т. XXVIII, стр. 577.

больше, чем прежде, обращать внимание на те изменения, которые происходят внутри искусственно невосприимчивого организма. В а с с е р м а н ¹ впервые сделал попытку применить открытие Пфейффера к палочке синего гноя. Усиленной разновидностью этого микроба он вызвал у морских свинок смертельную экспериментальную болезнь, против которой различными способами предохранял этих животных.

Он следующим образом описывает явления, наступающие в брюшной полости предохраненных свинок.

Вскоре после впрыскивания палочки синего гноя становятся неподвижными, затем они «разбухают и тают, как воск в горячей воде. Как и при холере, зернистое перерождение наблюдается только изредка. Процесс этот скорее напоминает описанный П ф е й ф ф е р о м при экспериментальном тифе. Во всяком случае явление растворения происходит целиком в жидкости экссудата без содействия лейкоцитов» (стр. 281). Повидному, мы имеем дело с родом ослабленного пфейфферовского явления без зернистого перерождения, но с потерей подвижности микробов. Так как В а с с е р м а н ограничился наблюдением брюшной жидкости, которая, как мы уже знаем, дает неполное представление о явлениях приобретенной невосприимчивости, то Г е о р г и е в с к и й ² взялся в моей лаборатории за более полное исследование этого примера. С этой целью он иммунизировал целый ряд морских свинок живыми палочками синего гноя; способ этот вызывает очень прочный искусственный иммунитет. Исследование брюшной жидкости этих предохраненных свинок, взятой через короткое время после впрыскивания бацилл, показало, что последние стали неподвижными и до известной степени агглютинировались. Они не превращаются в зерна, но становятся несколько короче и толще. Изменения эти наблюдаются во время фаголиза, когда в брюшной жидкости встречаются только редкие лейкоциты.

Последние вновь начинают появляться в брюшном экссудате приблизительно через два часа после прививки

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXII, стр. 263.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 308.

бацилл. Микробы всегда захватываются сначала микрофагами, частью превращаясь в зерна. Через небольшое число часов экссудат, содержащий множество лейкоцитов, совсем больше не включает свободных бацилл. Все уже находятся внутри микрофагов.

И, однако, если взять каплю такого экссудата и держать ее в течение нескольких часов при 37°, то видно, что палочки синего гноя размножаются внутри погибших вне организма фагоцитов. Таким образом развиваются колонии палочек, что вполне доказывает, что последние были поглощены живыми. Опыт этот, следовательно, совершенно сходен с описанным нами относительно вибриона *Г а м а л е и*.

Даже через более продолжительное время, через 24 или 30 часов после впрыскивания бацилл, когда на препаратах брюшной жидкости уже нельзя было вовсе обнаружить присутствия микробов, из посева капли этого брюшного экссудата на питательных средах вырастали еще отдельные культуры палочки синего гноя, способные производить характерный пигмент. Еще позднее, когда брюшной экссудат оставался уже стерильным, вскрытие животного обнаруживало на брюшине мелкие белые пятнышки, состоящие из лейкоцитов. Из посевов этих скоплений почти всегда развивались колонии палочек синего гноя, выделяющих синий пигмент.

Из вышеизложенного видно, что даже в брюшной полости предохраненных животных явления вовсе не так однообразны, как казалось, судя по работе *В а с с е р м а н а*. Хотя в брюшной жидкости и наблюдается известная бактерицидная способность, но она совершенно мимолетна и ограничивается периодом фаголиза.

Большинство бацилл выдерживает это влияние жидкостей и продолжает борьбу с фагоцитами, которые, в конце концов, одерживают верх.

Эта роль фагоцитарной реакции еще шире в подкожной клетчатке.

Г е о р г и е в с к и й изучил ее не только на предохраненных свинках, но и на козе, повторно привитой большим количеством палочек синего гноя. Он видел, что вскоре после подкожной прививки этих микробов скопляющаяся здесь

жидкость вызывает потерю их подвижности и отчасти агглютинацию их. Жидкость эта прозрачна и заключает мало лейкоцитов и множество палочек, сохранивших свою нормальную форму. Спустя некоторое время лейкоциты начинают скопляться к месту прививки и поглощают микробов. Через 10—15 часов уже все они захвачены микрофагами и больше не встречается свободных палочек. Перенесенная в термостат висячая капля этого экссудата наполняется бациллами, происшедшими от тех, которые были поглощены лейкоцитами.

Экссудат становится все более и более обильным на месте прививки и образует нарыв; содержимое его в течение 15 дней дает культуры палочек синего гноя. Последние, однако, в конце концов, окончательно исчезают под влиянием разрушительного действия фагоцитов, а не жидкости экссудата.

Эта основная роль фагоцитоза при искусственной невосприимчивости к палочке синего гноя была подтверждена Георгиевским помощью опытов с предохраненными свинками, подверженными действию опиума. Как и в аналогичных опытах Кантакузена относительно холерного вибриона, наркотизирование опиумом замедляет диапедез; в продолжение некоторого времени это усиливает шансы бацилл. Хотя позднее и наступает выходение белых шариков и фагоцитоз, приводящие к поглощению микробов, но животное тем не менее теряет свою приобретенную невосприимчивость и погибает, несмотря на то, что полученная им доза палочек синего гноя не смертельна для свидетеля, предохраненного в той же степени, но не наркотизированного опиумом.

Только что разобранный нами пример относится, следовательно, к микробу, который лучше выдерживает действие микроцитаза, освободившегося из клеток во время фаголиза, чем вибрионы, спириллы Обермейера и даже чем тифозный коккобацилл. Палочка синего гноя претерпевает в жидкостях предохраненного организма влияние специфического фиксатора и может потерять подвижность, агглютинироваться. Но действие это недостаточно для установления

невосприимчивости и если фагоцитоз не наступает во-время для поглощения микробов, то животное погибает.

Итак, фагоцитарная реакция необходима для приобретения действительной невосприимчивости. В этом отношении аналогия очень велика в сопротивляемости предохраненного организма против всех микробов (вибрионов, спирохет, тифозных коккобацилл, палочки синего гноя), изученных нами до сих пор в этой главе.

Эти бактерии имеют еще то общее свойство, что все они одарены значительной подвижностью. Поэтому, продолжая обзорные главы фактов относительно приобретенной невосприимчивости против микробов, мы должны выбрать еще несколько примеров из группы неподвижных микробов. Первое место между ними мы отведем микробу свиной краснухи. Эта маленькая палочка послужила для нескольких существенных исследований о приобретенной невосприимчивости, одно из которых произвело в свое время настоящую сенсацию среди бактериологов. В те времена, когда подробное изучение приобретенной невосприимчивости только что зарождалось, Эммерих¹ в сотрудничестве с Маттеи выступил с неожиданным открытием. Он считал возможным утверждать, что приобретенная невосприимчивость кроликов против палочки свиной краснухи обязана образованию в жидкостях организма антисептического вещества, в очень короткое время уничтожающего микробов.

Вещество это, выделяемое клетками предохраненного животного, по его мнению, действовало, как сулема, и убивало множество бацилл, введенных под кожу, в течение 15—25 минут. Открытие это не подтвердилось. В ряде опытов, сделанных мной² с целью выяснить этот вопрос, я никогда не мог обнаружить такого предполагаемого бактерицидного выделения даже при самых благоприятных условиях для проявления его. Не только вирулентные бациллы свиной краснухи, но даже и ослабленные бациллы пастеровских вакцин оставались живыми в течение нескольких часов и

¹ Fortschritte der Medizin, 1888, стр. 729.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1889, т. III, стр. 289.

дней в подкожном экссудате хорошо предохраненных кроликов. Еще дольше выживали эти бациллы, введенные в переднюю камеру глаза. Здесь, как и под кожей, проникновение бацилл вызывало образование экссудата, богатого лейкоцитами, между которыми преобладали микрофаги.

Фагоциты эти тотчас начинали захватывать микробов, которые разрушались внутри них, а не в экссудате. Еще долго после окончательного поглощения бацилл, 24 часа и больше после прививки, из посевов экссудата часто на подходящих средах прорастали культуры.

Эммерих¹ пытался отвечать на эти возражения, основываясь на новых опытах.

Но последние доказали ему, что палочка свиной краснухи исчезает из предохраненного организма только через 8—10 часов после прививки. Здесь, следовательно, больше нет речи о быстром бактерицидном действии, сходном с действием сулемы и разрушающим введенные микробы менее чем через час. Даже 8—10-часовой предел, принятый Эммерихом, слишком краток, как показывают мои опыты; но и его достаточно для свободной фагоцитарной реакции. Она и происходит в действительности.

Эммерих не продлил своих исследований в этом направлении, и его теоретические соображения несколько не могли ослабить моих доводов, вытекающих из наблюдения того факта, что фагоциты поглощают бациллы и переваривают их внутри себя.

После перерыва в исследованиях механизма невосприимчивости против свиной краснухи изучение этой задачи было вновь возбуждено открытием пфейфферовского явления. Ученик Пфейффера Фогес (Voges)² попытался применить результаты, полученные относительно холерического вибриона в приобретенной невосприимчивости, и против палочки свиной краснухи. Он стал изучать кровяную сыворотку животных, предохраненных против этого микроба, и счел

¹ Archiv für Hygiene, 1891, т. XVII, стр. 275.

² Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXII, стр. 515; Deutsche medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 49; Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVIII, стр. 38.

возможным утверждать существование приобретенной бактерицидной способности.

Ему не удалось ни в одном случае наблюдать ничего сравнимого с пфейфферовским явлением и потому пришлось признать, что бактерицидное влияние серума слабо и обнаруживается только по отношению к молодым бациллам, снабженным еще очень тонкой оболочкой, представляющей слабое сопротивление. Мениль¹ в моей лаборатории повторил эти исследования, но пришел к совершенно обратным результатам, чем Фогес. Кровяная сыворотка кроликов, хорошо предохраненных против бацилла свиной краснухи, оказалась скорее хорошей средой для культуры этих микробов, и Мениль утверждает на основании многочисленных, прочно установленных фактов, что «*in vitro*» серум кроликов, предохраненных против свиной краснухи, не имеет никакой или только незначительную бактерицидную способность. Наоборот, та же жидкость представляла очень сильную агглютинативную способность. Сама по себе неподвижная палочка свиной краснухи не обнаруживает того резкого превращения, которое наблюдается относительно вибрионов или тифозного коккобацилла, подверженных влиянию специфических серумов благодаря тому, что они тотчас теряют при этих условиях свою подвижность. Но палочки свиной краснухи, введенные в специфический серум предохраненных животных, соединяются во все более и более объемистые скопления и падают на дно сосуда, оставляя на поверхности прозрачную жидкость. При посеве этого бацилла в серуме предохраненных животных он развивается в виде цепочек, состоящих из множества члеников, падающих на дно сосуда. Но вирулентность этих бацилл, как агглютинированных, так и развившихся в виде цепочек, нисколько не затронута.

Освобожденные от омывающего их серума, они столько же вирулентны, как и бациллы, развившиеся в серуме новых, невакцинированных, кроликов.

Следует заметить, что вирулентность эта сохраняется, несмотря на то, что бациллы, поставленные в соприкоснове-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 481.

ние с серумом предохраненных животных, проникаются специфическим фиксатором, как это вытекает из опытов Б о р д э и Ж е н г у¹. Последние действительно нашли, что бациллы свиной краснухи, продержанные в течение 24 часов в специфическом серуме, нагретом до 55°, приобретают способность поглощать цитазы, заключенные в ненагретом серуме новых животных.

Изучение приобретенной невосприимчивости против микроба свиной краснухи показывает нам, во-первых, что она не обязана внеклеточному разрушению, сравнимому с пфейфферовским явлением; невосприимчивость эта вызывает образование фиксатора и специфического агглютинативного вещества; влияние последнего на сопротивление организма ничтожно или слабо, судя по общей вирулентности агглютинированных и пропитанных фиксатором бацилл. Что же касается фагоцитарной реакции, то именно она преобладает у предохраненных животных и приводит к внутриклеточному разрушению бацилл.

Особенно интересна история сибиреязвенной палочки — другого представителя неподвижных бацилл, тем более что в течение долгого времени исследования приобретенной невосприимчивости сводились почти исключительно к разбору фактов, наблюдаемых у животных, предохраненных против сибирской язвы посредством двух пастеровских вакцин. Таким образом удалось собрать большое число важных фактов, главные из которых должны быть здесь представлены читателю.

Уже в первой моей работе² по этому вопросу я заметил, что у кролика, предохраненного против сибирской язвы, бактеридии, привитые под кожу, вскоре становятся добычей лейкоцитов, скопившихся вокруг угрожаемой области. У не предохраненных кроликов, служащих свидетелями, сибиреязвенные палочки, наоборот, остаются свободными в жидкости подкожного экссудата, причем только некоторые редкие палочки наблюдаются внутри фагоцитов.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 295.

² Virchow's Archiv, 1884, т. XCVII, стр. 465.

С тех пор я мог¹ сам подтвердить этот факт; его можно признать окончательно установленным.

Из него вытекает, что у предохраненных кроликов лейкоциты обнаруживают очень сильную положительную химиотаксию по отношению к сибиреязвенной палочке; у непредохраненных же, свежих, кроликов химиотаксия лейкоцитов при сибирской язве в подкожной клетчатке, наоборот, очень резко отрицательная.

При впрыскивании небольшого количества сибиреязвенной культуры под кожу предохраненных и новых кроликов уже через несколько часов наблюдается очень большая разница. У первых на месте прививки образовался твердый инфильтрат, в котором кишат лейкоциты, особенно микрофаги, пожирающие сибиреязвенные палочки. У нового же, чувствительного, кролика образовавшийся экссудат, наоборот, мягок, богат жидкостью и очень беден лейкоцитами. Окружающие сосуды сильно гиперемированы, и отсутствие притока лейкоцитов к месту прививки вовсе не зависит от того, что нерасширенные сосуды мешают их выходу.

Сосуды, напротив, гораздо более расширены, чем у предохраненных кроликов, а между тем выходение лейкоцитов несравненно сильнее, чем у последних.

Эта основная разница зависит от чувствительности лейкоцитов, обнаруживающих отрицательную химиотаксию у новых кроликов и очень резко положительную — у предохраненных.

Легко убедиться, как это и было много раз сделано, что подкожный экссудат, очень богатый лейкоцитами, успевшими поглотить все сибиреязвенные палочки, и впрыснутый морской свинке, вызывает у нее обобщенную и смертельную сибирскую язву. Это доказывает, что фагоцитированные палочки были вирулентны и, следовательно, живы. Марш у² выполнил в лаборатории Ру многочисленные опыты относительно предохранения кроликов и также наблюдал, что привитые сибиреязвенные палочки вызывают очень богатый лей-

¹ Virchow's Archiv, 1888, т. CXIV, стр. 465.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 805.

коцитами экссудат и что клетки эти поглощают и уничтожают микробов. Фагоциты легко освобождают невосприимчивый организм от сибиреязвенных палочек в растительном состоянии, но споры сопротивляются гораздо дольше. Поглощенные лейкоцитами, они в течение нескольких месяцев не прорастают. Так, Маршу получил сибиреязвенные культуры из подкожного экссудата, взятого у кроликов через 70 дней после прививки.

Так как бактерицидная способность кровяной сыворотки против сибиреязвенной палочки особенно резко выражена у крысы, то именно у нее следовало искать увеличения этой способности под влиянием предохранительных прививок. Савченко¹ попытался достигнуть этой цели в работе, сделанной в моей лаборатории и уже упомянутой в VI главе. Ему удалось прочно предохранить белых крыс против вирулентной сибирской язвы, и он установил, что когда животные эти становятся невосприимчивыми, то кровяная сыворотка их «в такой же степени бактерицидна, как и у непрехохраненных крыс». У предохраненных крыс «подкожный экссудат был так же лишен бактерицидного вещества, как и лимфа свидетелей».

Савченко наблюдал увеличение бактерицидной способности только в брюшном экссудате крыс, предохраненных прививками культур в брюшную полость.

И, однако, несмотря на отсутствие увеличения бактерицидной способности в кровяной сыворотке и в подкожном экссудате у предохраненных крыс, клеточная реакция у них происходит совершенно иначе, чем у новых, чувствительных, крыс. У свидетелей (т. е. чувствительных крыс) уже через короткое время (3—5 часов) после прививки образуется явный отек, между тем как у предохраненных крыс его вовсе нет. Экссудат последних очень необилен и содержит уже множество лейкоцитов, представляющих весьма определенный фагоцитоз.

У свидетелей же «лейкоциты встречаются редко и только немногие из них заключают микробов». Позднее раз-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 881.

ница эта становится еще резче: Отек свидетеля сильно развивается, делается беднее лейкоцитами и богаче палочками сибирской язвы, продолжающими размножаться. «У предохраненной крысы, наоборот, наблюдается не прозрачный экссудат, а густая гнойная жидкость, переполненная лейкоцитами». Клетки эти пожирают все сибиреязвенные палочки, которых вовсе не остается свободными. «Еще через 14 часов находят сибиреязвенные палочки, поглощенные лейкоцитами, и получают сибиреязвенную культуру с места прививки. Кроме того, морские свинки или крысы, привитые каплей этого экссудата (не заключающего сибиреязвенных спор), погибают от сибирской язвы».

Еще гораздо раньше этих исследований о невосприимчивости крыс старались составить себе понятие о разнице, представляемой жидкостями предохраненных животных сравнительно с жидкостями свидетелей, чувствительных к сибирской язве. Так, я¹ мог убедиться еще в 1886 г., что палочка сибирской язвы обильно развивается в дефибринированной крови овцы, ставшей невосприимчивой вследствие предохранительной прививки по способу Пастера. Когда бациллы эти содержат споры, то прививка их кроликам вызывает через короткий срок смертельную язву. Когда же споры не образовались, то прививка палочек сибирской язвы не вызывала больше смертельного заболевания и хорошо выносилась кроликами. Из этого факта я тогда вывел, что вирулентность сибиреязвенной палочки претерпевала настоящее ослабление в крови предохраненных овец. Вывод этот позднее оказался ошибочным, как мы увидим из следующей главы.

Неталь² нашел, со своей стороны, что сибиреязвенные культуры могут развиваться в дефибринированной крови невосприимчивых овец. Сравнительное исследование, по способу пластинок, бактерицидной способности крови предохраненных и новых овец показало ему, что в обоих случаях сначала происходило некоторое уменьшение числа посеянных сибиреязвенных палочек и что оно было сильнее у предохраненных

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1887, т. I, стр. 42.

² Zeitschrift für Hygiene, 1888, т. IV, стр. 353.

овец, чем у их свидетелей. Тем не менее уже через 8 часов после начала опыта палочки сибирской язвы в крови предохраненных овец производили несчетное количество бацилл. Неталль сам убедился в том, что слабая бактерицидная способность была несравненно менее развита, чем в крови кролика — животного, чувствительного к сибирской язве.

Свойства кровяной сыворотки овцы, предохраненной против сибирской язвы, позднее были очень тщательно изучены Зобернгеймом¹. Он также убедился в том, что сибиреязвенная палочка может обильно развиваться в серуме предохраненной овцы и что вне организма серум не обнаруживает никакой; сколько-нибудь более заметной бактерицидной способности, чем серум нормальной овцы. Даже кровяная сыворотка наиболее хорошо предохраненных овец оказалась неспособной разрушить очень маленькие количества сибиреязвенных палочек. Единственное изменение, подмеченное Зобернгеймом, касалось утолщения оболочки палочек, да и то разница эта не была постоянной и отсутствовала в сыворотках некоторых предохраненных овец.

Серум овец, предохраненных Зобернгеймом, не обнаруживал никакого увеличения агглютинативной способности относительно вирулентной сибиреязвенной палочки.

Женгу², наоборот, установил, что повторные прививки культур пастеровской первой вакцины собакам вызывали значительное усиление этой способности. Но агглютинация происходила только у ослабленных палочек сибирской язвы. Наоборот, вирулентные бациллы, развивавшиеся отдельными палочками, вовсе не подчинялись влиянию серума, очень сильно агглютинирующего палочки первой вакцины. Женгу сделал также обратный опыт с кровяной сывороткой собаки, которой он предварительно привил множество вирулентных сибиреязвенных бацилл. Естественно, невосприимчивая к сибирской язве собака очень хорошо выдержала прививку, но серум ее от этого не приобрел никакого агглютинативного

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1899, т. XXXI, стр. 89.

² Archives Internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1899, т. VI, стр. 303, 338.

свойства по отношению к первой вакцине. Ж е н г у выводит из этого, что «приходится смотреть на роль агглютинирующих веществ в сопротивлении организма как на очень проблематичную» (стр. 339). Наоборот, фагоцитарная реакция у предохраненных овец очень резко выражена и постоянна.

Б е р и н г¹ в одной из своих последних статей высказывает то мнение, что этот пример приобретенной невосприимчивости должен быть отнесен к категории фагоцитарного иммунитета.

Из группы бацилл, в которой мы изучили несколько примеров, тифозный коккобацилл еще более приближается к вибрионам и спириллам с точки зрения свойств жидкостей. На нем наблюдается род ослабленного пфейфферовского явления и довольно глубокие изменения под влиянием сыворотки предохраненных животных. Палочка синего гноя оказывается уже более стойкой к вредному действию жидкостей, взятых от предохраненных животных. Сопротивляемость эта еще резче у палочки свиной краснухи и еще усиливается у сибиреязвенной палочки. Но в то время как эти свойства жидкостей являются очень изменчивыми и неодинаково действующими, фагоцитарная реакция встречается постоянно, во всех случаях и всегда очень действительна. Лейкоциты, которые у чувствительных животных обнаруживают очень резкую отрицательную или только запоздалую и неполную положительную химиотаксию, в предохраненном организме проявляют в высшей степени развитую положительную чувствительность.

Прежде чем покончить с группой бактерий, надо бросить беглый взгляд на механизм приобретенной невосприимчивости представителей шарообразных микробов. Между ними с точки зрения этой невосприимчивости всего более были изучены стрептококки. Очень долго наталкивались на большие затруднения при предохранении животных против них. Но трудности эти были побеждены благодаря Р о ж э²,

¹ *Infectionsschutz und Immunität. Eulenburg Encyclop. Jahrbücher*, 1900, т. IX, стр. 202.

² *Comptes-rendus de la Soc. de Biologie*, 1891, стр. 538; 1895, стр. 124, 224; *Revue de Médecine*, 1892.

Мармореку¹, Дени и Лекле². Им удалось предохранить кролика, наиболее чувствительного из животных к болезнетворному действию стрептококка. Позднее стали успешно предохранять млекопитающих, а именно лошадь. Таким образом было собрано известное число существенных данных, с которыми полезно познакомиться для пополнения этого очерка явлений приобретенной невосприимчивости.

Роже сначала изучил свойства кровяной сыворотки кроликов, предохраненных против стрептококка, и показал, что жидкость эта не имеет сколько-нибудь ясно выраженной бактерицидной способности. Стрептококк растет в ней так же хорошо, как и в серуме новых, не предохраненных, кроликов. Только когда Роже прививал кроликам культуры, выросшие в серуме предохраненных животных, кролики не умирали и представляли только временное и незначительное заболевание. Роже вывел из этого факта, что стрептококк ослабевает под влиянием сыворотки невосприимчивого животного и мнение это было принято некоторыми другими учеными. Но при этом не имелось в виду, что серум может действовать не на развивающегося в нем микроба, а главным образом на самый организм, в который впрыскивают его. И, действительно, Бордэ³ показал, что вирулентность стрептококка, растущего в серуме предохраненных животных, несколько не уменьшается. Когда он брал очень вирулентную для кролика расу (марморекковского стрептококка) и прививал очень маленькую дозу культуры, развивавшейся в серуме предохраненных животных, то кролики гибли, как и их свидетели, потому что количество впрыснутого серума было слишком мало, для того чтобы обнаруживать какое бы то ни было влияние. Точно так же, когда он фильтровал ту же культуру и освобождал ее от серума, омывающего стрептококков, то она оказывалась столь же вирулентной, как и развившаяся в серуме чувствительных, не предохраненных, животных.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 593.

² La Cellule, 1895, т. IX, стр. 175; Bulletin de l'Academie R. de Belgique, 1895, № 11.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 194.

В подтверждение открытия Р о ж э относительно серума предохраненных кроликов Б о р д э показал, что кровяная сыворотка лошадей, прочно предохраненных против стрептококка, не обнаруживает никакого бактерицидного действия. Он нашел, что в серуме этом стрептококки, наоборот, развиваются несколько агглютинированными и что он также способен скучивать стрептококков, возвращенных на обыкновенных средах. Подводя итоги своим исследованиям о свойствах этого серума, Б о р д э заключает, что он не обнаруживает никакого глубокого влияния на стрептококков. Рост микроба незначительно ослаблен, морфологически он не изменяется, исключая разве некоторой разницы в длине цепочек. Даже агглютинативная способность, недавно найденная в многочисленных серумах, в противострептококковом развита в слабой степени (стр. 196).

Более недавно Л и н г е л с г е й м¹ изучил свойства серума животных, которых он хорошо предохранял против стрептококка. Он наблюдал известное замедление в развитии этого микроба в серуме вакцинированных животных сравнительно с развитием стрептококковых культур в кровяной сыворотке новых, чувствительных, животных. Но замедление это было нерезко и преходяще. Оно особенно обнаруживалось в тех серумах, к которым Л и н г е л с г е й м прибавлял лейкоцитов по способу Д е н и.

Л и н г е л с г е й м наблюдал также известную степень агглютинации стрептококка под влиянием серума предохраненных животных; она была, однако, гораздо слабее, чем относительно холерного или тифозного бацилла, агглютинированного соответствующими серумами.

Л и н г е л с г е й м вообще думает, что непосредственного действия жидкостей недостаточно для быстрого разрушения стрептококков в предохраненном организме. «Так как, — говорит он, — действие бактерицидных веществ ограничено временем, то стрептококки могут приспособиться к ним и вновь развиваться попрежнему. Так как явления внеклеточ-

¹ Archives Internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1899, т. VI, стр. 73; Beiträge zur experimentellen Therapie, Behring, 1899, т. I.

ного растворения, вроде наблюдаемых в случае влияния противохолерных веществ, отсутствуют относительно стрептококка и так как, с другой стороны, лейкоциты в значительной степени поглощают этих микробов..., «...то приходится видеть в деятельности этих клеток второй существенный элемент защиты организма» (стр. 78).

Салимбени¹ сделал в моей лаборатории работу по этому вопросу, и мы обязаны ему важнейшими сведениями о фагоцитарной реакции при приобретенной невосприимчивости против стрептококка.

Он главным образом изучал эти явления на подкожной клетчатке лошади, сильно предохраненной против расы марморековского стрептококка и привитой приблизительно пятью литрами живой культуры. Несмотря на такую невосприимчивость, вскоре на месте прививки образовался отек, в котором микробы оставались свободными и лейкоциты были редки. Но вначале слабая клеточная реакция быстро усиливалась; появлялось большое количество лейкоцитов, среди которых значительно преобладали макрофаги. Фагоцитоз еще в течение некоторого времени запаздывал, но постепенно увеличивался и через 20—24 часа после прививки был в полном разгаре.

После окончания фагоцитоза отек начинал исчезать.

В густом экссудате, содержащем множество лейкоцитов, макрофаги были переполнены большим количеством скученных стрептококков. Последние развиваются внутри этих клеток, разбивают их и на некоторое время освобождаются. Но наступает новый наплыв лейкоцитов, на этот раз главным образом микрофагов. Они захватывают свободных стрептококков, так доблестно боровшихся с макрофагами, и эта вторая фагоцитарная фаза — уже и окончательная. Еще в течение нескольких дней стрептококки остаются живыми в микрофагах, но, в конце концов, фагоциты эти убивают и переваривают их. Через 5—6 дней после прививки, в то время, когда внутри микрофагов наблюдаются только незначительные и редкие следы стрептококков, из экссудата, по-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 192.

сеянного в питательных средах, получают еще обильные культуры.

Обстоятельства этой борьбы между стрептококком и организмом указывают на существенное значение фагоцитов. Тот факт, что макрофаги, погибая, выпускают микробов, вполне доказывает, что последние были поглощены живыми и вирулентными и что, следовательно, жидкость экссудата не была в состоянии разрушить или даже ослабить их. Макрофаги также не были в состоянии достигнуть этого и понадобилось вмешательство микрофагов для устранения микробов. Как бы то ни было, все же окончательное сопротивление организма обязано фагоцитам.

Ввиду столь точных результатов работы Салимбени, внимательно прослеженных мной, последующие наблюдения Дени и Лекле (Denys et Leclef) (1. с.), сделанные при менее благоприятных условиях на предохраненных кроликах, отчасти теряют свое значение. Исследователи эти хотели составить себе понятие о разнице в реакции организма к прививке стрептококка в плевру предохраненных кроликов, с одной стороны, и новых, чувствительных — с другой.

Вскрыв привитых животных, они удостоверились в том, что в плевральном экссудате первых произошло очень сильное уменьшение количества стрептококков. Уменьшение это не могло быть приписано растворению стрептококков жидкостями, так как никогда не наблюдалось признаков такого разрушения. Точно так же исчезновение большого количества стрептококков не могло объясняться фагоцитозом, очень слабым в течение первых часов.

Дени и Лекле останавливаются на третьей гипотезе, объясняющей это исчезновение быстрым переходом впрыснутой жидкости, содержащей микробов, в лимфатический поток. Просматривая изложение их опытов, видно, что у предохраненных кроликов количество плеврального экссудата было гораздо слабее, чем у новых кроликов. Ввиду этого может возникнуть вопрос: не была ли в этом примере большая часть стрептококков вместе с лейкоцитами прикреплена к стенке плевры, точно так, как это происходит у морских свинок, привитых в брюшную полость? Не следовало ограни-

читься рассматриванием одной жидкости экссудата, а надо было соскоблить стенку плевры и посмотреть, не сосредоточена ли здесь главным образом фагоцитарная реакция.

Во всяком случае эти неполные результаты относительно активного иммунитета кроликов нисколько не опровергают положительных данных, добытых на подкожной клетчатке лошади и по которым фагоцитарная реакция играет действительно преобладающую роль.

Пример стрептококков пополняет ряд бактерий, изученных с точки зрения их соотношения со свойствами организма, приобретшего восприимчивость.

Нам остается узнать, подчиняется ли приобретенная невосприимчивость против микробов животного происхождения тем же законам, что и против бактерий.

Уже несколько лет, как с большим рвением стали изучать заразные болезни, производимые микроскопическими животными. Помимо стоящей на первом плане перемежающейся лихорадки, внимание было обращено на болезни домашних животных, вызванные внутриклеточными кровяными паразитами и жгутиковыми инфузориями. Собрано было довольно большое число точных данных о лихорадке Техаса и ее паразите — *Piroplasma bigeminum*, а также об эпизоотиях, вызванных трипанозомами (болезнь це-це, или нагана, дурина и т. д.).

Мы обязаны первыми сведениями относительно приобретенной невосприимчивости к техасской лихорадке рогатого скота Смиту и Килборну¹. Кох² прибавил очень тщательные наблюдения относительно невосприимчивости телят, подверженных предварительно прививке паразитов, ослабленных в теле клещей *Boophilus bovis*.

Линьер³ много занимался этим вопросом в Аргентинской республике и нашел верное средство предохранения рогатого скота против «Tristezza» — местное название лихо-

¹ Smith a. Kilborne, Department of animal Industry. Report, february 1893.

² Koch, Reiseberichte etc., Berlin, 1898.

³ Recueil de médecine vétérinaire, juillet 1890, et Annales de l'Institut Pasteur, 1901, crp. 121.

радки Техаса. Он привез в Алфор образчики ослабленного паразита крови при этой болезни и в присутствии Нокарас с успехом предохранил животных. Линьер в настоящее время вырабатывает практический метод прочных предохранительных прививок в применении к своеобразным условиям страны, где господствует «Tristezza». Но до сих пор мы не имеем еще достаточных сведений относительно механизма приобретенной невосприимчивости в этом случае. Лучше известны нам внутренние явления, происходящие в организме крыс, предохраненных против трипаиозом (*Trypanosoma Lewisi*). Мы обязаны г-же Рабинович и Кемпиеру¹ первыми существенными сведениями о возможности предохранять белых или пятнистых крыс против болезни, произведенной этими жгутиковыми инфузориями. Они нашли, что животные эти, привитые содержащей трипаиозомы кровью серой крысы, заболевают только на короткое время и благодаря этому становятся невосприимчивыми к последующему заражению.

Жгутиковые инфузории через несколько недель исчезают из крови, после чего новые прививки паразита не вызывают больше заболевания.

Лаверан и Мениль² подтвердили эти факты и добавили к ним очень тщательные наблюдения о механизме этой приобретенной невосприимчивости. Привив несколько раз белым крысам кровь, заключающую трипаиозомы, они изучили свойства кровяной сыворотки этих предохраненных животных. Они установили, что, во-первых, сыворотка этот не имеет никакого бактерицидного влияния на трипаиозом. С другой стороны, она агглютинирует их, хотя никогда не лишает подвижности. «Скопления можно разъединить на розовидные кучки, в которых трипаиозомы, соединенные только своими задними концами, обращают свободные и подвижные жгутики наружу».

Лаверан и Мениль затем изучили явления, происходящие в невосприимчивом организме.

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1899, т. XXX, стр. 251.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, septembre.

Трипанозомы, введенные в брюшную полость предохраненных крыс, не подвергаются никакому вредному влиянию жидкостей. Наоборот, лейкоциты пожирают их. Лавера и Мениль следующим образом выражаются относительно этого вопроса: «Мы ясно и много раз видели, что фагоциты поглощают трипанозом живыми, совершенно изолированными и очень подвижными. Мы могли подробно проследить весь процесс захватывания, напоминающий поедание спиралл лейкоцитами морских свинок. Поэтому мы относим этот пример восприимчивости к категории явлений фагоцитоза».

Приведенные нами главнейшие факты, установленные относительно микробов самых разнообразных болезней, ведут уже к некоторым общим заключениям. Прежде всего они показывают, что приобретенная невосприимчивость сопровождается более сложными явлениями, чем те, которые мы описали относительно естественной невосприимчивости. В обоих разрядах явлений приобретенной невосприимчивости исключительно фагоцитарная реакция наблюдается решительно во всех случаях. Она встречается как в примерах, где гуморальное влияние наиболее резко выражено (как в холерном перитоните морских свинок), так и в случаях, где влияние жидкостей лишь очень слабо (как при сибирской язве или в болезни крыс, причиняемой трипанозомами).

Теперь мы должны установить отношения, существующие между фагоцитозом и ролью жидкостей невосприимчивого организма, с целью представить, насколько возможно, общую картину внутреннего механизма приобретенной невосприимчивости против микробов. Но так как для этого необходимо привести еще некоторое количество новых, прочно установленных фактов, то мы отсылаем читателя к следующей главе.

ГЛАВА IX

МЕХАНИЗМ ПРИОБРЕТЕННОЙ НЕВОСПРИИМЧИВОСТИ ПРОТИВ МИКРОБОВ

Цитазы и фиксаторы. — Только последние увеличиваются в предохраненном организме. — Свойства фиксаторов. — Отличие их от агглютинативных веществ. — Роль последних в приобретенной невосприимчивости. — Предохранительные свойства жидкостей невосприимчивого организма. — Стимулирующее действие жидкостей. — Предохранительная способность сыворотки не может служить мерилем приобретенного иммунитета. — Примеры приобретенного иммунитета, в которых сыворотки не обнаруживают предохранительной способности. — Фагоцитоз в случае приобретенной невосприимчивости. — Отрицательная химиотаксия лейкоцитов. — Теория ослабления микробов жидкостями невосприимчивых животных. — Опровержение этой теории. — Фагоцитоз происходит без предварительной нейтрализации микробных токсинов. — Происхождение фиксирующих и предохранительных свойств жидкостей. — Отношение этих способностей к фагоцитозу. — Теория «боковых цепей» Эрлиха и фагоцитарная теория.

В то время как гуморальные явления не играют никакой выдающейся роли при естественной невосприимчивости микробов, при приобретенной — они имеют гораздо более существенное значение. При естественном иммунитете бактерицидная способность жидкостей очень незначительна. И действительно, было установлено, что способность нормальных сывороток разрушать бактерий не соответствует никакому свойству, присущему живому организму, а зависит от цитазов, освобожденных от фагоцитов вне организма, во время образования кровяного сгустка и отделения сыворотки.

Присутствие другого существенного элемента при невосприимчивости, именно фиксатора, могло быть обнаружено в нормальных жидкостях только в исключительных случаях

и в слабой степени. Агглютиниативное свойство этих жидкостей также оказалось мало развитым и несущественным при естественной невосприимчивости.

Наоборот, мы видим, что при приобретенной невосприимчивости к микробам бактерицидная и агглютиниативная способности жидкостей значительно увеличиваются. Когда открыли столь развитую бактерицидную способность серумов животных, привитых против вибрионов, то думали, что найдено новое, чисто гуморальное свойство. Так, Пфейффер особенно настаивал на основном различии между серумом предохраненных животных, вызывающим зернистое превращение холерных вибрионов, и соответствующим свойством нормальных кровяных сывороток.

В первом случае пфейфферовское явление очень специфично, во втором же оно гораздо общее. Нормальный серум безразлично превращает в зерна очень различные вибрионы, между тем как серум животного, предохраненного против определенного вида или разновидности вибрионов, вызывает пфейфферовское явление только относительно этого самого вида или разновидности. Исследования Бордэ¹ окончательно выяснили этот вопрос. Ученый этот доказал, что пфейфферовское явление производится всеми серумами помощью одних и тех же веществ, а именно цитазов (алексинов, или дополнителей Эрлиха). В серумах же предохраненных животных к цитазам присоединяется фиксатор («substance sensibilisatrice» Бордэ, или иммунизирующее вещество, или амбоцептор Эрлиха), обнаруживающий специфические свойства.

Установив точным образом различие обоих веществ, принимающих участие в зернистом перерождении вибрионов, Бордэ доказал, что количество фиксатора увеличивается у предохраненных животных, цитаз же остается приблизительно в таком же количестве, как и у непрехохраненных.

И в самом деле, он нашел, что если взять очень маленькую дозу серума предохраненного животного, такую дозу, которая неспособна самостоятельно превращать вибрионы в зерна, то, чтобы вызвать это пфейфферовское явление, при-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 462.

ходится к ней прибавить приблизительно такое же количество невосприимчивого или же нового серума.

Количество цитаза, растворимого фермента, необходимого для того, чтобы вызвать пфейфферовское явление, следовательно, приблизительно то же в серуме нового, что и в серуме прочно предохраненного животного. В то время как цитаз не увеличивается от предохранительных прививок, фиксатор, наоборот, становится все более и более обильным. Следовательно, именно этот второй растворимый фермент налагает свой характер на кровяную сыворотку и на некоторые другие жидкости предохраненных животных. Мы уже видели в предыдущей главе, что фиксатор находится в отеке предохраненных животных, хотя его и меньше, чем в их кровяной жидкости. Мы также упомянули о том факте, что глазная влага хорошо предохраненных животных вовсе не содержит фиксатора. Поэтому приходится допустить, что фермент этот неокончательно связан с клетками, производящими его, обратно тому, что мы видим относительно цитазов. Мы уже подробно развивали положение о постоянстве цитазов внутри фагоцитов нормального организма; вещества эти освобождаются только в тех случаях, когда клетки разрушены или в живом организме (при фаголизе), или вне его (во время приготовления серумов). Опыты Ж ен г у относительно плазмы и кровяной сыворотки новых животных вполне подтвердили тот основной факт, что цитазы не свободны в кровообращении. Очевидно, что это правило приложимо и к организму, приобретающему искусственную невосприимчивость.

Именно благодаря этому ни пфейфферовское, ни какое другое аналогичное ему явление, зависящее от содействия цитазов, никогда не происходят ни в передней камере глаза, ни в подкожной клетчатке, ни в активном или пассивном отеке. В силу этого же закона пфейфферовское явление не происходит даже в брюшной полости или в кровяных сосудах предохраненных животных, у которых фаголиз фагоцитов был устранен предварительными впрыскиваниями различных жидкостей (физиологический раствор поваренной соли, бульон и т. д.). Конечно, было бы весьма интересно доказать

отсутствие цитазов в жидкостях предохраненных животных путем опытов, подобных сделанным Жеигу с жидкостями новых животных. Но осуществление этого встречает на практике слишком большие затруднения. По поводу опытов Жеигу мы видели, что вне организма невозможно добыть жидкость, тождественную с живой кровяной плазмой. Самые большие предосторожности недостаточны — при взятии крови и последующем обращении с нею — для того, чтобы помешать более или менее быстрому наступлению свертывания ее. А так как плазма предохраненных животных всегда содержит значительное количество свободного фиксатора, то достаточно малейшего количества вывободившегося из лейкоцитов микроцитаза для производства пфейфферовского или другого, сходного с ним, явления.

Поэтому, прежде чем возможно будет приступить к исследованиям указанной нами задачи, придется еще значительно усовершенствовать методы приготовления плазмы вне организма. До тех же пор мы принуждены довольствоваться другими доказательствами, впрочем, уже многочисленными и убедительными, относительно отсутствия свободных цитазов в плазме нормальных и предохраненных животных.

Так как цитазы находятся приблизительно в одинаковом количестве и представляют одинаковые свойства как в естественно невосприимчивом, так и в предохраненном организмах, то эти две категории иммунитета отличаются главным образом своим фиксатором. Последний же находится в серуме, весьма вероятно, во всех случаях приобретенной невосприимчивости. Бордэ и Жеигу исследовали его присутствие по методу, уже описанному нами в VII главе этой книги. Для этого в серум вводят известное количество различных видов микробов. Если присутствующие в начале опыта цитазы исчезают в конце его, то это указывает, что фермент этот был поглощен бактериями благодаря фиксатору, который, следовательно, должен был также находиться в том же серуме.

Присутствие же или исчезновение цитазов может быть обнаружено присутствием или отсутствием пфейфферовского явления относительно вибрионов.

Применение этого метода дало возможность Бордэ и Жеигу¹ убедиться в том, что серум животных, предохраненных против нескольких видов бактерий (чумной палочки, брюшного тифа, свиной краснухи, первой сибиреязвенной вакцины, *Proteus vulgaris*), действительно заключает легко определяемое количество фиксатора.

Можно, следовательно, допустить, что производство этого вещества приблизительно постоянно в случае приобретенной невосприимчивости против микробов и что оно составляет один из самых существенных признаков этой категории невосприимчивости.

Но, спрашивали себя, какова природа вещества, обозначаемого нами фиксатором?

Пфейффер и Проскауэр² пытались для решения этого вопроса употреблять серум, действующий против холерного вибриона и добытый предохранительными прививками животных против этого микроба.

Они выполнили длинный ряд опытов, позволивших им заключить, что вещество это, обозначаемое ими «противохолерным веществом» (*Cholera-Antikörper*), не отождествимо ни с какими из белковых веществ серума.

С другой стороны, фиксатор не соответствует ни одной из солей или экстрактивных частей серума, потому что вещества эти легко диализируют, в то время как противохолерное вещество не проходит сквозь диализирующую оболочку. Фиксатор целиком осаждается алкоголем. Пфейффер и Проскауэр думают, что он принадлежит к категории растворимых ферментов. Мнение это, конечно, разделяется большим числом ученых.

Но что именно придает этому ферменту его столь замечательный специфический характер?

Хотя только что названные нами авторы и не могут точно ответить на это, но они указывают на аналогию противохолерного вещества с растворимыми ферментами дрожжей, изученных Эмилем Фишером. Некоторые из этих фер-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

² Zentralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XIX, стр. 161.

ментов действуют исключительно на определенные сахара, также очень специфическим образом.

С логической точки зрения очень возможно было бы приписать специфичность фиксаторов чему-то, взятому от того вида микробов, который служит для производства этих веществ. Давно известно, что в старых культурах холерного вибриона последний превращается в сферические зёрна — артроспоры Г ю п п е, очень похожие на те, которые образуются при пфейфферовском явлении. Несомненно, следовательно, что существуют вибрионные продукты, действующие подобно микроцитазам, и было бы очень интересно найти их в бактерицидных ферментах организма. Э м м е р и х и Л ё в¹ предприняли попытку в этом роде. Они приписывают приобретённую невосприимчивость особейному веществу, обозначаемому ими «нуклеаз-иммуипротеидином».

Они предполагают, что нуклеазы — микробные продукты, выделяемые в организме во время предохранительных прививок, — соединяются с протеиновыми веществами крови и органов и производят таким образом вещество, обозначенное этими авторами таким сложным названием.

В своей последней статье Э м м е р и х и Л ё в описывают даже метод, помощью которого можно получить такое вещество вне организма. Для этого надо подвергнуть нуклеаз, образованный микробами в старых культурах, действию бычьей крови или, еще лучше, растертой селезенки.

Они приписывают полученному веществу способность растворять различные бактерии, предохранять и излечивать несколько заразных болезней. Но они не говорят, тождественно ли или сходно это столь замечательное вещество с противомикробными ферментами, состоящими, как мы знаем, из микроцитаза и фиксатора. Надо думать, что они считают его сходным с алексием Б у х и е р а, который имеем и есть смесь двух названных веществ. К несчастью, изложение Э м м е р и х а и Л ё в а никоим образом не может убедить читателя, а статья их не представляет ни одного доказательства тому, что они утверждают. Несколько из приводимых

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVI, стр. 9.

ими фактов противоречат прочно установленным данным. Так, хотя они говорят о полном растворении палочек свиной краснухи у предохраненных животных помощью их растворимой «Erysipelase-Immunprotéidine», они не доказали этого факта, находящегося в полном противоречии с вполне добросовестно выполненными опытами; с другой стороны, они приводят противоречивые между собой факты. Так, «Puosynase-Immunprotéidine» обладает необыкновенно сильной бактерицидной способностью не только по отношению к палочке синего гноя, но еще несколько других микробов, как сибиреязвенная, дифтеритная, тифозная и чумная палочки.

Вещество это быстро растворяет бактерий и излечивает экспериментальные дифтерит и сибирскую язву. Но в то же время оно так подвержено загрязнению самыми обыкновенными бактериями, как, например, сенной палочкой (*B. subtilis*), что приходится защищать его антисептическими веществами. Ко всем этим противоречиям, неточностям и неопределенностям надо еще прибавить совет, который дают Эммерих и Лёв бактериологам, чтобы и не пробовать повторять их опытов, так как они легко могут не удасться!

При этих условиях, мне кажется, что, несмотря на всю привлекательность попытки приписать бактериальным продуктам роль в производстве противомикробных веществ, надо отказаться дальше следовать за вышеназванными авторами. Уж лучше признать свое незнание химического состава этих веществ вообще и фиксатора в частности.

Фиксаторы выдерживают гораздо более высокие температуры, чем те, которые разрушают цитазы. Этим они приближаются к агглютинативным веществам, столь распространенным в жидкостях предохраненных животных, так что очень долго стремились их отождествлять с последними. Несомненно, что существует довольно много сходства между фиксаторами и агглютинативными веществами. Оба они в большом количестве образуются во время иммунизации и находятся не только в кровяной сыворотке, но также и в жидкостях живого организма, а именно в жидкостях экссудатов и транссудатов. Оба они легче цитазов проходят

сквозь пергамент. Бухнер¹ установил, что его алексины (бактерицидное вещество нормального серума) диализируют только в том случае, когда нижней жидкостью служит одна чистая вода. Прохождение сквозь перепонку, наоборот, ничтожно, когда дистиллированная вода заменена физиологическим раствором поваренной соли. Фиксаторы и агглютинирующие вещества (как было установлено Жеигу² для этих последних) почти целиком переходят сквозь перепонку, когда употребляют одну воду, и проходят наполовину, когда нижняя жидкость сколько возможно приближается к нормальному серуму.

И, однако, несмотря на эти аналогии, надо резко отличать агглютинативную способность серумов от фиксирующей. В кровяных сыворотках нормальных животных агглютинативная способность часто очень выражена, в то время как способность фиксировать цитазы почти или совершенно отсутствует.

Бордэ и Жеигу³ также нашли, что у выздоравливающих от тифа серумы бывают слабо агглютинирующие и в то же время сильно фиксируют цитазы.

Данные, которые мы приведем позднее, подтверждают действительную разницу между способностями фиксировать и агглютинировать.

Агглютинация микробов была открыта по поводу исследований относительно приобретенных свойств кровяной сыворотки предохраненных животных. Шаррэн и Рожэ⁴, пытаясь составить себе мнение относительно различия между серумами нормальных животных и предохраненных против палочки синего гноя, заметили, что микроб этот нормально развивался в первом и, наоборот, производил своеобразные культуры во втором. Вместо того чтобы расти в виде палочек, он удлинялся в нити, разделенные на членики; нити эти переплетаются и опускаются на дно сосуда, оставляя на поверхности прозрачный серум.

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1892, стр. 119, 982.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

⁴ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1889, стр. 667.

Я мог подтвердить точность этого факта не только относительно палочки синего гноя, но и относительно вибриона Гамалеи и пнеймококка¹. Во всех этих примерах дело шло о видоизменении микробов, развивавшихся в специфических серумах, которые происходили от предохраненных животных. Позднее Бордэ² по поводу своих исследований о бактериолизе вибрионов *in vitro* наблюдал, что микробы эти, введенные в кровяную сыворотку предохраненных животных, теряют свою подвижность и вскоре соединяются в более или менее объемистые скопления.

Факт этот был подтвержден Грубером и Дюргамом³, которые впервые применили его к диагнозу бактериальных видов. Они убедились в том, что хотя агглютинативная способность предохраненных животных и нестрога специфична, тем не менее ею можно воспользоваться для распознавания некоторых бактерий, а именно холерного вибриона и тифозного коккобацилла.

Но, независимо от этого результата, Грубер⁴ попытался представить теорию приобретенной невосприимчивости, основанную на агглютинативной способности серума. Относительно явлений при разрушении микробов он принял мысль Бордэ о содействии двух веществ, одно из которых, собственно говоря, бактерицидное вещество, не что иное, как алексин Бухнера, в то время как второе и есть именно вещество, агглютинирующее микробов. По мнению Грубера, агглютинация заключается в набухании оболочки бактерий, причем она становится слизистой, что и вызывает склеивание микробов и образование их скупивания. Превращение в такое состояние и потеря подвижности должны облегчать разрушительное действие алексина. В этих случаях приобретенного иммунитета вмешательство фагоцитов является совершенно вторичным, так как они поглощают микробов, уже сильно поврежденных совокупным влиянием агглютинина и алексина. При этой невосприимчивости глав-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 473.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 462.

³ Münchener medizinische Wochenschrift, 1896, стр. 285.

⁴ Wiener klinische Wochenschrift, стр. 183, 204.

ная роль, по его мнению, принадлежит агглютинативному веществу, которое есть не что иное, как микробный продукт, видоизмененный макрофагами и выделенный в кровь.

Особенно важное значение приобрело открытие агглютинации микробов благодаря своему приложению к диагнозу брюшного тифа. В и д а л ю ¹ удалось установить, что тифозные коккобациллы легко агглютинируются под влиянием кровяного серума и других жидкостей (молока, выпотов, слез и т. д.), происходящих от тифозных больных.

Так как фактом этим можно было пользоваться для раннего определения тифа, то его стали очень тщательно изучать и собрали по этому поводу множество очень интересных данных. Общий результат этих исследований согласен с выводами В и д а л я, и серодиагностика тифа заняла существенное положение между методами определения этой болезни. Но эта сторона вопроса не касается интересующей нас задачи невосприимчивости. Поэтому мы не можем здесь останавливаться на изучении серодиагностики тифа и некоторых других болезней (как холеры, чахотки, воспаления легких). Мы должны даже воздержаться от разбора гипотез, высказанных относительно механизма агглютинации. Вопрос этот возбудил очень много споров между сторонниками химических теорий, по мнению которых агглютинин должен действовать непосредственно на агглютинированное вещество микробов, и защитниками физической теории, изложенной Б о р д э ². Он приписывает агглютинацию изменениям в молекулярных притяжениях, соединяющих агглютинируемые элементы или между собой, или же с окружающей жидкостью.

В течение некоторого времени предполагали, что наблюдения Р о ж э ³ решили вопрос в пользу теории Г р у б е р а. Р о ж э видел, что клеточные оболочки *Oidium albicans*, развившегося в специфическом серуме, увеличивались в объеме и значительно набухали. Но возражения, высказанные Краусом и Зенгом ⁴, с одной стороны, и Бордо —

¹ Bulletin de la Société médicale des hôpitaux, 1896, 27 juin.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 225.

³ Revue générale des sciences, 1896, т. VII, стр. 770.

⁴ Wiener klinische Wochenschrift, 1899, стр. 1.

с другой, нанесли этой точке зрения серьёзный удар. Так как серум Роже не был освобожден от своих цитазов (алексина), то слизистость грибной оболочки никоим образом не могла быть приписана агглютинину. Когда Бордэ¹ показал, что красные кровяные шарики под влиянием серума подвергаются столь же сильной агглютинации, как и микробы, то стало возможным изучить это явление на очень крупных красных шариках птиц. При этом, однако, никогда нельзя было наблюдать никакого ослизнения клеточной стромы.

В смеси из красных шариков птиц и млекопитающих, подверженной действию такого серума, который агглютинирует только птичьи шарики, кровяные шарики позвоночных никогда не склеивались с первыми. Между тем это должно бы было произойти, если бы оболочка агглютинированных кровяных шариков действительно стала бы слизистой. Итак, собранные до сих пор факты говорят в пользу физической теории Бордэ, проводящей аналогию между явлениями агглютинации и створаживания.

В вопросе об агглютинации нас всего более интересует отношение этого явления к невосприимчивости.

В VII главе мы уже упомянули о доводах, не позволяющих приписать сколько-нибудь существенную роль агглютинативной способности жидкостей при естественной невосприимчивости против микробов. Нам остается изучить значение этого свойства при приобретенной невосприимчивости, где агглютинация микробов жидкостями гораздо чаще и сильнее, чем при естественном иммунитете.

Прежде всего мы должны поставить следующий вопрос: действительно ли агглютинативная способность так постоянна в жидкостях предохраненных животных? Несомненно, что кровяная сыворотка животных, ставших невосприимчивыми, большей частью агглютинирует соответствующих микробов. Явление это может быть более или менее выраженным, но оно существует в большинстве случаев. Однако бывают примеры, когда, несмотря на невосприимчивость, вызванную

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 688.

предохранительными прививками, серум не обнаруживает никакой агглютинативной способности. Убедившись в том, что некоторые бактерии (палочка синего гноя, пнеймококк, *Vibrio Metchnikovi*) развиваются в серуме предохраненных животных в виде удлинненных и более или менее переплетенных нитей, я был совершенно подготовлен признать общее значение этого явления.

Но изучение одного коккобацилла, производящего воспаление легких и кишок у свиней и изолированного Шантемессом во время эпизоотии в Жентильи, убедило меня в противном. Так как микроб этот отличается большой подвижностью, то я думал¹, что он тождественен с микробом, называемым американцами «hog-cholega». Я послал образец его Т. Смитту², имеющему большую опытность в этом вопросе, и он отнес его к виду, производящему «Swine plague».

Как известно, вопрос о самостоятельности этих двух микробов не решен окончательно, так что невозможно высказаться совершенно определенно по этому поводу. К счастью, это не имеет большого значения с точки зрения интересующего нас вопроса невосприимчивости. Я должен особенно подчеркнуть, что коккобацилл этот, посеянный в серуме кроликов, предохраненных против микробов Жентильи, образует очень обильные и однообразномутные культуры. При исследованиях, предпринятых в такое время, когда еще не имели понятия о быстрой агглютинации микробов, сразу перенесенных в специфический серум, я убедился только в том, что коккобациллы, растущие в кровяном серуме предохраненных кроликов, сохраняли свою нормальную форму и образовывали общее помутнение жидкости. С тех пор часто наблюдали, что способ роста в серуме дает еще более тонкие указания, чем агглютинация в строгом смысле слова, когда к серуму прибавлен микроб, развившийся на своей обыкновенной среде. Так, Пфаундлер³ наблюдал, что коли-бацилл и *Proteus vulgaris* не агглютинируемы некоторыми серумами, тем не ме-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 289.

² Zentralblatt für Bakteriologie, 1894, т. XVI, стр. 235.

³ Zentralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XIX, стр. 191.

нее развивались в них своеобразно и образовывали очень длинные и переплетенные нити. Когда серум неспособен обнаружить свои свойства посредством агглютинативной реакции, то его засевают соответствующим микробом и сравнивают развитие последнего с его же развитием в нормальном серуме. Часто наблюдают при этом очень резкую разницу, когда тот же микроб растет в виде нитей в специфическом серуме и образует только палочки в нормальном. Иногда даже обозначают первый род развития под именем «реакции Пфандлера».

Итак, в серуме кроликов, привитых против микроба Жентилы, не образуется нитей, как при агглютинативной реакции, а развиваются палочки. Несмотря на это, животные, от которых взят серум, хорошо выдерживают заражение.

В более недавнее время Карлинский¹ изучил свойства серумов животных, привитых коккобациллами «hog-cholera» и «Swine plague». Он убедился в том, что кровяная сыворотка быка, повторно привитого культурами «hog-cholera», не только не была способна убивать коккобацилл обеих свинных болезней, но даже «не производила никакой агглютинации обоих микробов и не останавливала подвижности коккобацилл «hog-cholera». С другой стороны, были добыты кровяные сыворотки других животных видов (собаки, свиньи), которые вызывали типичную агглютинацию коккобацилла «hog-cholera»².

В предыдущей главе мы уже приводили опыт Жеигу относительно серума собаки, привитой вирулентной сибиреязвенной культурой. Серум этот не агглютинировал даже сибиреязвенные палочки первой пастеровской вакцины.

А между тем другая собака, привитая ослабленной культурой этого микроба, давала агглютинирующий серум. Предхранение у первой собаки было гораздо дальше подвинуто, чем у второй; однако агглютинирующая способность их серумов следует обратному порядку.

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVIII, стр. 406.

² Fifteenth ann. report of the Bureau of animal industry, 1898, т. XI стр. 348, табл. XI.

В своем исследовании о невосприимчивости к сибирской язве Савченко установил, что подкожный экссудат предохраненных крыс не агглютинирует палочек сибирской явы, обнаруживающих обыкновенно столь сильную склонность собираться в кучки.

Агглютинация была особенно тщательно изучена при брюшном тифе. Как известно, после этой болезни наступает невосприимчивость, длящаяся очень продолжительное время. Однако агглютинативная способность крови большей частью значительно уменьшается и исчезает уже через несколько недель после начала выздоровления. Только в более редких случаях длится она в течение годов¹. Наоборот, во время апирексии, предшествующей новому приступу брюшного тифа, и во время самого приступа агглютинативная способность может обнаруживаться очень резко. По наблюдению, приведенному В и д а л е м и С и к а р о м², у одного больного агглютинативная способность поднялась за два дня до приступа до такой степени (1 : 150), которой она никогда не достигала во время первого заболевания. «Наступление приступа два дня после этого, — прибавляют авторы, — еще раз показывает, что агглютинативная реакция не соответствует явлению иммунизации». Аналогичные факты были несколько раз указаны различными наблюдателями.

Приведенные нами примеры показывают, что, с одной стороны, серум особ, одаренных приобретенной невосприимчивостью, может не иметь агглютинативного свойства, в то время как, с другой стороны, способность эта может быть очень развита в серуме чувствительных людей.

Вытекающий отсюда вывод подтверждается целым рядом других фактов. Так, С а л и м б е н и³ показал, что холерные вибрионы не агглютинируются в организме предохраненных животных. Подкожный экссудат лошади, предохраненной большим количеством этих микробов, агглютинирует коховский вибрион только вне организма.

¹ Widal et Sicard, Bulletin et mémoires de la Société des médecins d'hôpitaux, 1896, стр. 684.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 411.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 277.

Когда этот экссудат взят вскоре после прививки вибрионов, последние образуют равномерную муть в жидкости.

Но достаточно кратковременного пребывания на воздухе для того, чтобы вибрионы агглютинировались в том же экссудате. Руководимый этим наблюдением, С а л и м б е н и выполнил сравнительные опыты относительно действия серума предохраненных животных не в их организме, а в сосудах, лишенных кислорода, с одной стороны, и открытых доступу воздуха — с другой. В первых агглютинация или не происходила, или была очень неполная; во вторых же она наступала немедленно.

Факт этот вполне согласуется с наблюдением пфейфферовского явления в жидкости брюшной полости морских свинок, заключающей зерна, происшедшие из совершенно изолированных вибрионов. В этом отношении была найдена разница с другими микробами. Так, Г е о р г и е в с к и й наблюдал агглютинацию палочек синего гноя под влиянием серума предохраненных животных даже и в сосудах, лишенных кислорода. Д ю р г а м наблюдал тот же факт относительно тифозного коккобацилла.

Но когда Т р у м п ¹ пожелал убедиться в присутствии агглютинации того же микроба внутри организма хорошо предохраненных морских свинок, то он получил неопределенные результаты. Из своих опытов он выводит, что «образование скоплений тифозных палочек может предшествовать растворению бактерий также и в самом организме животного, но только при определенных условиях, когда степень невосприимчивости животного достаточно высока и когда введенные микробы не слишком многочисленны» (стр. 130).

В случае тифозного коккобацилла агглютинация до известной степени происходит внутри организма, но она значительно сильнее в жидкостях, выведенных из него и подверженных действию воздуха.

Много раз было установлено, что агглютинация микробов специфическими серумами не мешает им ни жить, ни размножаться.

¹ Archiv für Hygiene, 1898, т. XXXIII, стр. 124.

Эти агглютинированные микробы не теряют также своей вирулентности. И с а е в¹ в моей лаборатории сделал по этому вопросу работу над пнеймококком. Он предохранял кроликов против этого микроба и убедился, что последний хорошо растет в его кровяной сыворотке. Только вместо типичной ланцетовидной формы диплококка он образует при этих условиях очень длинные цепочки в виде настоящих стрептококков.

Профильтровав эти культуры, чтобы освободить их от серума, он впрыскивал их кроликам и мышам и убедился, что пнеймококки вполне сохранили свою первоначальную вирулентность.

С а н а р е л л и² выполнил аналогичные опыты с вибрионами Г а м а л е к, также образующими цепочки в сыворотке предохраненных животных. После фильтрования сквозь пропускную бумагу и промывания физиологической водой вибрионы оказались настолько же вирулентными, как и их свидетели, развившиеся в серуме чувствительных животных. Позднее М е н и л ь³ сделал то же наблюдение относительно палочки свиной краснухи. Он одновременно исследовал культуры, агглютинированные после их образования, и другие в начале их развития. Культурная жидкость декантировалась и заменялась новым бульоном до полного устранения серума. Мыши, привитые промытыми таким образом микробными скоплениями, погибали через обыкновенный срок.

Это доказывает, что «агглютинация несколько не изменяет жизненности и вирулентности палочек свиной краснухи» (стр. 492).

Понятно, что ввиду всех этих фактов становится невозможным поддерживать теорию Макса Г р у б е р а, по которой агглютинативная способность будто лежит в основе приобретенной невосприимчивости. Напечатав несколько предварительных заметок в 1896 г., ученый этот до сих пор еще не развил подробнее свою гипотезу.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 260.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. VII, стр. 225.

³ Idem, 1898, т. XII, стр. 481.

Никто, впрочем, и не пытался поддержать ее.

Возможно, что в некоторых частных случаях устранение движения очень подвижных бактерий и агглютинация их могут облегчить реакцию организма, а именно быстроту фагоцитоза. Так, Безредка¹ наблюдал выживание своих морских свинок, привитых тифозными коккобациллами, предварительно смешанных с кровяной сывороткой новых животных. Наиболее деятельным из этих серумов оказался бычий, нагретый до 60°. Морские свинки давали гораздо менее действительный серум.

Сопrotивляемость морских свинок, привитых в брюшную полость, была пропорциональна агглютинации микробов. Безредка настаивает на той легкости, с которой соединенные в большие кучки коккобациллы поглощались фагоцитами.

Он указывает также на известное возбуждающее действие серумов относительно лейкоцитов. Когда он впрыскивал морским свинкам смесь тифозных микробов с только что приготовленным серумом, то животные эти погибали от инфекции. Но когда он на некоторое время оставлял микробов в соприкосновении с серумом морских свинок вне организма и впрыскивал смесь только после того, как произошла агглютинация, то привитые животные обыкновенно выживали. Опыт этот указывает на роль агглютинации в сопротивлении и в то же время доказывает, что в организме морской свинки агглютинация микробов в комки не достигает той степени, как в серуме, подготовленном и предоставленном доступу воздуха.

Во всяком случае данные, собранные Безредкой, никоим образом не могут ни служить доводами в пользу существенной роли агглютинации при приобретенном иммунитете, ни уменьшить значения фактов, указанных относительно отсутствия агглютинации в случаях приобретенного иммунитета и относительно вирулентности агглютинированных микробов. Роль агглютинации при этой невосприимчивости случайная и вполне второстепенная.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 209.

С целью определить происхождение агглютинина в организме, приобретшем невосприимчивость, были предприняты специальные исследования. Все авторы сходятся на том, что из всех частей организма кровь всего богаче агглютинином. Этого вещества столько же в кровяной сыворотке, как и в плазме.

Из этого результата, подтвержденного присутствием агглютинативной способности и в других жидкостях, как в околосердечной, в отечной, бедной клеточными элементами, и т. д., вытекает, что агглютинин циркулирует в крови и лимфе живого организма. Несколько авторов, из которых я назову Ашара и Бенсода¹, Арлуэна², Видаля и Сикара³, поставили вопрос: не образуется ли агглютинин прежде, чем перейти в кровь, в экссудате, развившемся на месте прививки микробов? Все они пришли к отрицательному выводу, так как никогда не удавалось находить больше агглютинина в экссудате, чем в крови.

Пфейффер и Маркс⁴ иногда наблюдали, что селезенка от животных, привитых холерным вибрионом, обнаруживала раннюю агглютинативную способность; но результат этот оказался недостаточно постоянным, чтобы позволить им вывести из него окончательное заключение. Несколько позднее ван Эмден⁵ подробно изучил распределение агглютинативной способности в организме, привитом *Bacillus аёгоgenes*. Исследования эти привели его к тому выводу, что именно селезенка и лимфатические органы служат источником агглютининов. Вскоре после прививки микробов экстракт селезенки оказался более агглютинативным, чем кровь и все другие органы. У кролика, которому вырезали селезенку, роль эта выполнялась костным мозгом и, вероятно, также лимфатическими железами. Но это преобладание кровообра-

¹ Archives de médecine expérimentale, 1896, стр. 759; Bensaude, Le phénomène de l'agglutination des microbes, Paris, 1897, стр. 252.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1897, стр. 104.

³ Annales de l'Institut Pasteur, т. XI, стр. 376.

⁴ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVII, стр. 272.

⁵ Idem, 1899, т. XXX, стр. 19.

зовательных органов было непродолжительным; вскоре кровяная жидкость становилась гораздо более значительным очагом агглютинативной способности.

Доказательством того, что вопрос о происхождении агглютининов очень сложен и труден, служит очень тщательно выполненное исследование Ж е н г у¹ относительно агглютинации ослабленной сибиреязвенной палочки (первой вакцины Пастера) жидкостями и органами как новых, так и подготовленных свинок. Ему никогда не удалось подтвердить результаты в а н Э м д е н а, добытые с другим микробом. У морских свинок Ж е н г у кровь всегда оказывалась значительно более агглютинативной, органы же обнаруживали эту способность в слабой степени и непостоянно. Так как экстракты из лейкоцитов всегда оказывались значительно менее действительными, чем кровь и экссудаты, то Ж е н г у должен был заключить, что нельзя признать агглютинины продуктами клеток организма. Он следующим образом высказывается по этому поводу: «Организм играет относительно пассивную роль в увеличении агглютинативной способности своей крови».

Я думаю, что, несмотря на факты, установленные Ж е н г у, заключение его не может считаться окончательным. Приходится приписать агглютинативное свойство, развивающееся в организме, какому-нибудь клеточному влиянию; в самом деле, известно, что продолжительное пребывание микробов в жидкостях животного происхождения не в состоянии вызвать в них этой способности. Так как опыты Ж е н г у не позволили ему приписать образование агглютинина ни одному из клеточных элементов, то приходится заключить, что, несмотря на свою совершенную точность, они были недостаточны для разрешения этого вопроса. Ж е н г у вскрывал своих животных в такой период, когда кровь их агглютинировала уже довольно сильно. В это время органы обладали этой способностью в гораздо более слабой степени. Быть может, если бы он исследовал их тогда, когда кровь обладала гораздо ме-

¹ Archives Internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1899, т. VI, стр. 299.

нее резкими агглютинативными свойствами, то экстракт органов агглютинировал бы сильнее. В своем исследовании относительно резорбирования клеток я несколько раз наблюдал, что брюшная жидкость морских свинок, привитых гусиной кровью, становилась агглютинативной прежде кровяной сыворотки. Позднее, наоборот, кровь обнаруживала более сильную агглютинативную способность, чем брюшная жидкость. Если к этому факту присоединить результаты опытов ван Эмдена, то приходится склониться в пользу предположения, что клетки, находящиеся в брюшном экссудате и в лимфатических органах, играют роль в производстве агглютинина. Но так как вопрос о происхождении агглютинативной способности очень сложен, то невозможно при неполноте наших знаний высказаться более утвердительно. К счастью, из всех данных относительно этого явления вытекает, что агглютинативная способность играет очень мало существенную роль в невосприимчивости, и потому мы можем продолжать заниматься нашей общей задачей, не слишком заботясь о происхождении агглютинативной способности.

Между точными результатами, вытекающими из изучения агглютининов, надо особенно указать на тот факт, что вещества эти никоим образом не могут быть отождествляемы с фиксаторами. Последние довольно долго обозначались под именем предохранительных веществ. Бордэ обозначает их таким образом в первых статьях, где идет о них речь. Причина этого наименования объясняется тем, что в течение целого ряда годов присутствие фиксаторов обнаруживалось главным образом предохранительными свойствами заключающих их сред.

Чтобы дать себе отчет в этом предохранительном свойстве, занимающем такое важное место при изучении приобретенной невосприимчивости, надо вернуться к тому времени, когда в науке старались установить роль жидкостей в иммунитете. Вскоре после первых исследований бактерицидной способности крови хотели приложить результаты, добытые в этом направлении, к предохранению животных помощью впрыскиваний крови.

Первый шаг в этом направлении был сделан Ришэ и Эрикуром (Héricourt)¹. Им удалось предохранить кроликов против разновидности стафилококка помощью дефибрированной крови собаки. Последняя оказалась естественно невосприимчивой к этому микробу, и кровь новой собаки оказывала уже некоторое предохранительное влияние на кроликов, привитых стафилококком. Но действие это было значительно более резким, когда Ришэ и Эрикур употребляли дефибрированную кровь собак, предварительно привитых тем же стафилококком. Вскоре после этого открытия Беринг² нашел антитоксины в кровяной сыворотке животных, предохраненных против тетанического и дифтеритного ядов. В сотрудничестве с Китазато он показал, что серум таких животных, привитый новым животным, верным образом предохранял их от отравления дифтеритным и тетаническим ядами. Это крупное открытие, подтвержденное со всех сторон и распространенное на другие яды, подало повод думать, что всякий раз, когда серум обнаруживает какое-нибудь предохранительное свойство, последнее зависит исключительно от его способности мешать действию токсинов. Более глубокое изучение явлений, происходящих под влиянием серумов, показало, однако, ошибочность этого мнения. Нам удалось доказать³, что кровяная сыворотка кроликов, привитых против микроба пнеймоэнтерита из Жентильи, мешала смертельному заражению новых кроликов. А между тем серум этот не имел никакого влияния на яд того же микроба: кролики, получавшие минимальную смертельную дозу этого яда, смешанного с серумом привитых кроликов, погибали от быстрого отравления точно так же, как и их свидетели.

Очевидно, что серум, мешавший заражению, несколько не стесняя отравление, не мог быть отнесен к категории антитоксичных серумов. Мы, следовательно, имели здесь дело с новым свойством жидкостей, которое и было обозначено нами предохранительной или антиинфекцион-

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1888, т. CVII, стр. 750.

² Behring u. Kitasato, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900, стр. 1113.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 299.

ной способностью. Вывод этот был тем более неизбежным, что серум, о котором идет речь, не был ни бактерицидным, ни агглютинативным.

Это открытие было вскоре подтверждено Пфейффером¹ относительно холерного вибриона. Животные, предохраненные против этого микроба, доставляли ему серум, который, не будучи вовсе антитоксичным, очень хорошо предохранял новых свинок. Он мешал им погибать от вибрионной инфекции; но, привитый в брюшную полость, он вызывал в ней зернистое перерождение холерных вибрионов, или пфейфферовское явление. Вот почему Пфейффер обозначил предохранительный серум против вибриона под именем бактерицидного серума. Так как зернистое перерождение под влиянием этого серума обнаруживалось только относительно холерного вибриона и никогда не наблюдалось с другими видами вибрионов, то Пфейффер обозначил действующее при этом вещество под именем «специфического холерного противовещества» (*specifische Cholera Antikörper*). Последнее, по его теории, должно образовываться в живом организме на счет недейтельного противовещества, превращаемого в деятельное под влиянием эндотелия брюшной полости.

Легко было подтвердить возможность предохранения чувствительных животных помощью серумов предохраненных животных, совершенно помимо какой бы то ни было антитоксичной способности; факт этот был распространен и на другие заразные болезни. Пфейффер и Колле², Функ³, Шантемесс и Видаль⁴ доказали это относительно экспериментальной болезни животных, вызванной тифозным коккобациллом; Леффлер и Абель⁵ — относительно коли-бацилла и т. д. Вскоре предохранительная или противо-

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVI, стр. 268; т. XVIII, стр. 1.

² Idem, 1896, т. XXI, стр. 203; Deutsche medizinische Wochenschrift, 1896, стр. 185, 735.

³ La sérothérapie de la fièvre typhoïde, Bruxelles, 1896.

⁴ Bulletin de la Société médicale des hôpitaux., 1893, стр. 27, janvier.

⁵ Zentralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XIX, стр. 51; Festschrift z. 100 jähr. Stiftungsfeier des medizinischen chirurgischen Fr. Wilh. Institutes, 1895.

заразная способность серума и других жидкостей животных, ставших невосприимчивыми, была признана общераспространенным свойством.

Пфейффер со своими сотрудниками, так же как и многие другие исследователи, особенно настаивал на бактерицидном характере этих предохранительных жидкостей. Хотя и замечали, что серумы предохраненных животных часто бывали почти или совершенно неспособны убивать соответствующих микробов, тем не менее их считали бактерицидными, потому что, впрыснутые в брюшную полость новых животных, они вызывали зернистое перерождение вибрионов или же некоторые явления внеклеточного разрушения у нескольких других бактерий. Продолжая исследования по этому пути, Фрэнкель и Зобернгейм¹ наткнулись на факт, имеющий очень большое значение. Они нашли, что предохранительное вещество серума вакцинированных против вибриона животных выдерживало нагревание до 70°.

Подверженный влиянию этой температуры, серум совершенно терял всю свою бактерицидную способность, но оставался таким же предохранительным, как и ненагретый, когда его впрыскивали чувствительным животным. Опыт этот, много раз подтвержденный с тех пор, дал возможность отделить бактерицидную способность от предохранительной в тех случаях, когда обе они соединены в одном серуме. Позднее сведение это оказалось очень полезным в руках Бордэ, когда он продолжал свои исследования относительно содействия обоих веществ в приобретенной невосприимчивости.

Возможность получить пфейфферовское явление вне организма, вызвав деятельность предохранительного серума помощью брюшной жидкости или кровяной сыворотки новых, не предохраненных, животных, еще более облегчила изучение механизма действия обоих веществ в случае приобретенной невосприимчивости. Именно благодаря этому методу Бордэ дал нам столько ценных указаний относительно противохолерных, а позднее гемолитических серумов.

¹ Hygienische Rundschau, 1894, т. IV, стр. 97, 145.

Открытие Эрлиха и Моргенрота¹ фиксации чувствительными элементами вещества, выдерживающего высокие температуры (65—70°), представляет новый существенный шаг в изучении приобретенной невосприимчивости. Бордэ применил его к микробам, и с тех пор стало возможным гораздо более точным образом изучать действие специфически предохранительных сывороток.

Но уже до этого последнего этапа, пройденного наукой, можно было определить отношения между предохранительной и агглютинативной способностями животных, ставших невосприимчивыми. Обе они выдерживают приблизительно одинаковые температуры; обе находятся в кровяной плазме и переходят в жидкости экссудатов и транссудатов. Но, как было сказано выше, можно с уверенностью утверждать, что обе эти способности вполне самостоятельны. Пфейффер очень настаивал на том, что часто очень предохранительные сыворотки проявляют только слабую агглютинативную способность, и обратно. Во время расследования одной тифозной эпидемии² он имел случай изучить сыворотку выздоравливающих от тифа. Точное определение обеих способностей показало, что еле заметная агглютинативная способность может совмещаться с сильнейшей предохранительной. Георгиевский³ сделал аналогичные наблюдения относительно животных, предохраненных против палочки синего гноя. Сыворотка козы хотя и была более агглютинативной, но всегда оказывалась менее предохранительной, чем у кролика. Сходный результат был получен относительно сыворотки предохраненной морской свинки. «Отсюда вытекает, — заключает Георгийевский, — что свойство сывороток агглютинировать палочки синего гноя не параллельно с их предохранительной способностью» (стр. 304).

Примеры эти настолько многочисленны, что позволяют признать самостоятельность каждой из этих способностей в специфических сыворотках.

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1899, стр. 6.

² Typhusepidemien und Trinkwasser, Jena, 1898, стр. 26.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 298.

Итак, предохранительная, или противозаразная, способность не соответствует агглютинативной. Но имеем ли мы право отождествлять ее с фиксирующим веществом, т. е. с фиксатором (веществом, вызывающим чувствительность, иммунизирующим, промежуточным, или амбоцептором)? Из того факта, что Б о р д э сначала обозначал фиксатор именно предохранительным веществом, можно было бы вывести утвердительное заключение. Вопрос этот имеет большое значение, и потому его надо разобрать поближе. С тех пор, как найдено точное средство для распознавания присутствия фиксаторов, стало возможным узнавать, находятся ли они постоянно во всех предохранительных жидкостях, а также обуславливает ли присутствие фиксаторов предохранительную способность серумов.

Первый из этих вопросов был решен в положительном смысле. Все изученные с этой точки зрения Б о р д э и Ж е н г у предохранительные серумы оказались в то же время одаренными очень явными фиксирующими свойствами.

С другой стороны, они нашли специфичный фиксатор в серуме морских свинок, предохраненных ослабленными бактериями первой пастеровской вакцины. Серум же этот неспособен помешать смертельному заражению мышей, которым его прививают одновременно с бактериями первой вакцины.

Из этого следует, что фиксирующая жидкость не становится от этого предохранительной. Факт этот вполне согласуется с тем, что микробы, поглотившие фиксатор, тем не менее могут сохранить свою вирулентность. Мы уже приводили опыт М е н и л я, из которого видно, что палочки свиной краснухи, смешанные со специфическим серумом и затем освобожденные от него, вызывают у мышей смертельное заражение. Мы также упоминали о факте, найденном С а в ч е н к о, относительно того, что сибиреязвенные палочки, полученные из экссудата предохраненных крыс, вызывают смертельную сибирскую язву у новых морских свинок и крыс. Между тем опыты Б о р д э и Ж е н г у доказали, что фиксатор поглощается палочками свиной краснухи и сибирской язвы, поставленными в соприкосновение со спе-

цифическим серумом предохраненных животных. Следовательно, для достаточного обнаружения предохранительной способности, помимо фиксатора, необходим еще какой-то другой деятельный фактор.

В своей работе о невосприимчивости против микроба свиного пнеймозентерита мы показали, что серум предохраненных кроликов, неспособный помешать размножению специфического коккобацилла, также не лишает его невосприимчивости. Он одновременно неспособен ни агглютинировать микробов, ни нейтрализовать их токсины. Одним словом, серум этот не обнаруживает никакого видимого, непосредственного действия на микробов и, несмотря на это, мешает их патогенному влиянию.

Ввиду этого мы принуждены были предположить некоторое возбуждающее влияние серума на элементы, защищающие организм, особенно на фагоцитарную систему. Открытие фиксирующего свойства серумов могло привести к предположению, что такое возбуждение совершенно излишне и что проникновения фиксатора в микробов вполне достаточно для того, чтобы разрушить их и освободить от них организм. Живой микроб, сохранивший нормальный вид, полную ядовитость и токсин, свое оружие борьбы, но в то же время пропитанный фиксатором, мог бы играть совершенно своеобразную роль в организме. Он мог бы возбуждать сильную положительную химиотаксию лейкоцитов и быть легче поглощенным и разрушенным этими клетками. *A priori* нечего было бы возразить против такой точки зрения, но существуют факты, противоречащие ей. Так, в примерах микробов, приведенных нами, мы имеем дело с бактериями, пропитанными не только фиксатором, но и цитазами и которые, несмотря на то, способны причинить смертельную инфекцию. Таким образом, мы вынуждены допустить, кроме действия на микробов, влияние предохранительных сывороток на организм, в который они поступают. Так как это влияние обнаруживается сильным фагоцитозом, то всего естественнее приписать его возбуждающему действию сывороток предохраненных животных на фагоцитов того организма, в который они вводятся. Подобный разбор механизма

невосприимчивости, приобретенной вследствие впрыскивания таких сывороток, во многих случаях подтверждает это мнение, как это мы постараемся доказать в следующей главе.

Есть и другой ряд фактов, подтверждающих со своей стороны важное значение возбуждения фагоцитарной реакции в приобретенной невосприимчивости. Было вполне доказано, что не только сыворотка иммунизированных животных, но даже сыворотка здоровых животных и человека, самих по себе восприимчивых к патогенному действию микробов, также способна предохранить организм от заболевания. Этот факт был в первый раз доказан по поводу исследований о предохранении морских свинок от перитонита, обусловленного холерным вибрионом.

К л е м п е р е р¹ первый заметил, что кровь некоторых особ, у которых никогда не было холеры, тем не менее предохраняет морских свинок от холерного вибриона, привитого им в брюшную полость. Он вывел из этого, что лица, от которых получена эта предохранительная кровь, были невосприимчивы к холере. Вскоре затем мне² удалось распространить подобные наблюдения на более значительное число лиц и убедиться в том, что предохранительная способность крови очень распространена между людьми. Однако, вместо того чтобы признать естественный иммунитет против холеры всех тех особ, жидкости которых предохраняют морскую свинку от брюшной инфекции, я пришел к выводу, что предохранительная способность крови никоим образом не может быть принята мерилom невосприимчивости. Здесь также я предположил возбуждающее влияние человеческой крови на фагоцитарную реакцию морской свинки. В самом деле, совершенно естественно, что кровь, способная вызвать реакцию в чужом организме, остается недействительной в организме самого животного, доставившего ее.

П ф е й ф ф е р³ много занимался предохранительным действием серумов и особенно настаивал на существенной разнице между влиянием нормальных серумов и таких, кото-

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1892, стр. 970.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 411.

³ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVI, стр. 268.

рые взяты из организма, ставшего невосприимчивым. Между тем, как для того, чтобы предохранить нормальной кровью или серумом человека или животных, надо привить им довольно значительные количества первых (начиная с $0,5 \text{ см}^3$), — специфичный серум (т. е. такой, который был взят у выздоровевших от холеры людей или от животных, предохраненных против холерного вибриона) деятелен даже в очень слабых дозах. Иногда удается предупредить холерный перитонит морской свинки помощью части миллиграмма этого серума. Основываясь на этом, П ф е й ф ф е р высказал мнение, что действие нормального серума заключается в возбуждении естественного сопротивления организма, в то время как специфический серум обнаруживает свое влияние в силу способности вызывать особенное выделение, действительное исключительно по отношению к тому микробу, который вызвал возникновение невосприимчивости.

П ф е й ф ф е р со своими сотрудниками доказал, что нормальные серумы предохраняют не только против холерного вибриона, но также и против некоторых других микробов, как, например, против тифозного коккобацилла.

Один из учеников П ф е й ф ф е р а — Ф о г е с¹, думал, что при некоторых инфекциях предохранительная способность нормальной крови может быть выражена, так сказать, преувеличенным образом, так что в этих случаях граница между деятельностью нормальных серумов и специфичных почти совершенно сглажена. А именно он утверждал, что очень маленькие дозы ($0,1 \text{ см}^3$) кровяной сыворотки нормальных морских свинок были уже достаточны, чтобы помешать смертельному заражению других морских свинок микробом свиной холеры или ему подобными.

Так как факт этот мог иметь общий интерес, то я просил С а л т ы к о в а², работавшего в моей лаборатории, проверить данные Ф о г е с а.

Несколько серий опытов показали неточность выводов последнего. Маленькие дозы нормального серума морских

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXIII, стр. 149.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

свинок, указанные Фогесом, оказались совершенно неспособными предохранить против вирусов, употребленных им в своих опытах.

Тот факт, что нормальные серумы, привитые в достаточном количестве, обнаруживают несомненную предохранительную способность, еще раз доказывает, что нельзя отождествлять это свойство с фиксирующим. Мы видели, что фиксатор присутствует в серумах, не имеющих предохранительной способности. Теперь мы присутствуем при обратном явлении и видим нормальные серумы, которые обнаруживают предохранительное действие, не заключая фиксаторов. Этот последний результат вытекает из вышеприведенных опытов Бордэ и Женгу, по которым цитазы, поставленные в соприкосновение с микробами в нормальных серумах, оставались свободными именно вследствие отсутствия фиксаторов.

Ввиду этих фактов нам, следовательно, приходится допустить присутствие возбуждающих веществ (стимулинов) не только в специфических, но и в нормальных серумах. Между обоими существует та разница, что стимулины при нормальных серумах действуют одни, между тем как если их привить с серумами предохранительного организма, то действие их облегчается и усиливается фиксаторами, а быть может, иногда и агглютинами.

Возбуждающее влияние некоторых новых серумов иногда так значительно, что может помешать заражению микробами, привитыми одновременно с серумом во много раз смертельной дозе. Вассерман¹ предохранял морских свинок, прививая им в брюшную полость тифозные коккобациллы в дозе, до 40 раз больше смертельной, при том условии, чтобы одновременно и в ту же область впрыснуть 3 см³ нагретого до 60° серума нормального кролика.

Безредка² подтвердил этот факт и разобрал его внутренний механизм. Он нашел, что серум этот имеет очень возбуждающее влияние на лейкоцитов морской свинки. При

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1901, стр. 1.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 209.

таких условиях клетки эти обнаруживают поистине необыкновенную фагоцитарную деятельность. Она наблюдается в брюшной жидкости, но лейкоциты еще гораздо деятельнее на поверхности сальника, где они переполнены микробами, которых пожирают по дюжине сразу. Возбуждающее действие нагретого серума кроликов таково же, когда вместо микробов впрыскивают карминовые зерна. Уже вскоре после начала опыта находят мало кармина вне клеток; он или целиком поглощен лейкоцитами, если зерна его малы, или же окружен многочисленными лейкоцитами, когда зерна образуют объемистые комки. Фагоцитоз всего сильнее на сальнике, совершенно как и в случае тифозных бацилл.

Факты эти, столь ясно обнаруживающие возбуждающее действие серума нормальных кроликов, с другой стороны, доказывают, что стимулин выдерживает нагревание до 60° и что в этом отношении он приближается к агглютиниnam и фиксаторам. Это может служить указанием относительно природы возбуждающего вещества. Возможность добыть противостимулин служит нам еще другим драгоценным указанием. Из приведенной нами работы В а с с е р м а н а видно, что серум кролика, предварительно подготовленного кровяной сывороткой морской свинки, привитый в брюшную полость морской свинки при тех же условиях, как и в опыте с серумом нового кролика, совершенно лишен предохранительной способности. Тифозные коккобациллы свободно размножаются в брюшной полости, причем организм морской свинки неспособен оказать им достаточного сопротивления. В а с с е р м а н думает, что болезнь принимает в этом случае серьезный оборот вследствие того, что серум кролика, привитого кровью морской свинки, заключает антицитаз. Несомненно, что серум этот действительно антицитазичен.

Тем не менее невозможно принять объяснения этого учения, так как свободные цитазы, которые находятся в брюшной полости морской свинки, привитой в период фаголиза, и которые становятся недейтельными под влиянием антицитаза, играют только второстепенную роль. И в самом деле, Б е з р е д к а доказал, что в этом случае смерть от

тифозного заражения наступает благодаря антифагоцитарному или антистимулирующему действию серума кролика.

Мы настаивали на том, что организм, серум которого предохранителен для другого организма, может быть сам восприимчив к данному микробу. Что касается серума новых, не предохраненных, животных, то факт этот так прочно установлен, что никто более не опровергает его. Вопрос сложнее относительно животных с приобретенной невосприимчивостью. Так как серум этих животных в большинстве случаев очень предохранителен, то было принято за достоверное, что произведший его организм должен сам быть очень невосприимчивым. Хотели даже принять степень предохранительной способности мерилom приобретенной невосприимчивости. Так, при многочисленных попытках предохранения человека против брюшного тифа, предпринятых вследствие исследований Пфейффера и Колле¹, основывались на том факте, что в этом случае серум вакцинированных особ приобретает сильную предохранительную способность.

Очевидно, говорили себе, если такая способность обнаруживается, то это может только зависеть от приобретенной невосприимчивости особ, доставляющих подобный серум. Предохранительная способность жидкостей бесспорно очень часто идет рука об руку с невосприимчивостью; но тем не менее бывают случаи, когда, несмотря на сильное развитие этого свойства, организм, производящий предохранительный серум, чувствителен к микробам и может даже погибнуть от заражения.

Так как факт этот имеет значение с общей точки зрения, то необходимо подтвердить его доказательствами. Впервые мне удалось убедиться в достоверности его по поводу предохранения кроликов против микроба пнеймоэнтерита из Жентильи².

Я наблюдал, что некоторые из этих кроликов, несмотря на предохранение, умирали от пиемии, вызванной исключительно этим микробом.

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXI, стр. 203.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 300.

Они, следовательно, не имели невосприимчивости к болезни, а между тем их кровяная сыворотка оказывалась очень предохранительной, когда ее прививали новым кроликам одновременно с несомненно смертельной дозой микробов. Наблюдение это приводит к тому выводу, что на предохранительную способность нельзя смотреть как на функцию невосприимчивости и нельзя признать ее мерилom последней. Аналогичные факты установлены в нескольких других случаях. Так, Пфейффер¹ несколько раз наблюдал, что его морские свинки, прочно привитые против холерного вибриона, погибли вследствие впрыскивания умеренного количества тех же микробов. «В этих случаях при вскрытии в брюшной полости находились живые вибрионы, иногда даже в большом количестве, а между тем минимальные дозы крови, взятой из сердца и привитой новым морским свинкам, вызывали у последних сильнейшее растворение вибрионов».

Наряду с этими фактами можно поставить другие, приведенные уже в предыдущей главе, где хорошо предохраненные животные погибают от инфекции, когда их ослабили помощью опиума, холода или какого-нибудь другого средства. Итак, очевидно, что для обнаружения приобретенной невосприимчивости необходимо, чтобы реакция живых клеточных элементов происходила беспрепятственно. Когда реакция эта ослабевает, то даже сильная предохранительная способность жидкостей бессильна предохранить иммунизированное животное от смертельного заражения.

Если при приобретенной невосприимчивости против микробов наиболее существенную роль действительно играет клеточная защита, то легко допустить такие случаи, в которых она одна достаточна для установления невосприимчивости без содействия предохранительной способности жидкостей. Изучая в этом отношении сопротивление организма по отношению к различным патогенным микробам, мы замечаем, во-первых, очень большое разнообразие в развитии приобретенных свойств жидкостей. В некоторых случаях, как при предохранении против вибрионов или тифозных коккобацилл, серум легко становится предохранительным, агглю-

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1895, т. XIX, стр. 82.

тинативным и фиксирующим. В других примерах свойства эти развиваются с большим трудом и обнаруживаются только после длинного периода предохранения. Такой пример представляет сибирская язва.

После открытия предохранительных серумов были приняты многочисленные опыты, для того чтобы применить его к сибиреязвенной палочке. Нескольким исследователям это не удалось, но другие были счастливее их. Так, С к л а в о¹ и М а р ш у² впервые добыли предохранительный серум против сибирской язвы у гипериммунизированных к ней животных. Они показали, что серум овцы, предварительно привитой вакцинами, а затем в несколько приемов сибиреязвенным же вирусом, становится способным предохранить кроликов против несомненно смертельной дозы бактерий. М а р ш у даже удалось получить у гиперпредохраненных кроликов такой серум, который предохранял новых кроликов от смертельного заражения сибирской язвой. З о б е р н г е й м³ был менее счастлив в своих первых опытах. Он удостоверился в том, что у рогатого скота, самостоятельно перенесшего сибирскую язву или предохраненного против нее по пастеровскому методу, серум совершенно неспособен предохранять мелких животных против бактеридий. Его гипервакцинированные кролики также доставляли сомнительного действия серум. Только позднее удалось З о б е р н г е й м у получить лучшие результаты⁴. Особенно у овец получал он действительно превентивный серум. Однако он убедился в том, что индивидуальность предохраненных животных имела преобладающее влияние на производство противозаразной способности. Так, из двух овец, совершенно одинаково предохраненных, у одной серум оказывался неспособным предохранить кролика, в то время как у другой он обнаруживал хотя довольно слабую, но явную предохранительную способность.

¹ Rivista d'Igiene e Sanità pubblica, 1896, т. VII, hos. XVIII—XIX; Idem, 1901, т. XII.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 785.

³ Zeitschrift für Hygiene, 1897, т. XXV, стр. 301.

⁴ Idem., 1899, т. XXXI, стр. 89.

Но всего интереснее с нашей точки зрения то, что морские свинки, предохраненные против сибирской язвы и обладающие значительной невосприимчивостью к ней, не обнаруживают никакой предохранительной способности. Беринг письменно сообщил мне об этом факте. Вернике впервые установил его в работе, выполненной в Гигиеническом институте в Марбурге. После многочисленных и настойчивых попыток исследователю этому удалось предохранять морских свинок против больших доз вирулентных сибиреязвенных бацилл. Таким образом, иммунизированные животные доставляли серум, совершенно неспособный предохранить новых морских свинок против смертельного заражения. Результат этот был тем более поразителен, что голубы Вернике, также предохраненные против сибирской язвы, доставляли серум с явной предохранительной способностью.

Ввиду большого значения этих фактов я просил де Ниттиса¹ повторить эти опыты в моей лаборатории. Голубей легко вакцинировать, но предохранение морских свинок представляет большие затруднения. Тем не менее это удалось ему относительно нескольких из этих грызунов, и он мог таким образом сравнить предохранительную способность серума обоих видов. У предохраненных голубей последний обладал способностью предохранять морских свинок и мышей против вирулентной сибирской язвы. Серум предохраненных морских свинок, наоборот, не обнаружил никакого предохранительного свойства, согласно с опытами Вернике. Морские свинки и мыши, которым прививали эту кровяную сыворотку одновременно с бактеридиями, погибали даже от ослабленной сибирской язвы. Итак, этот случай служит примером приобретенной невосприимчивости независимо от предохранительного свойства жидкостей.

Во время своих исследований над бациллом, изолированным Пфейффером при инфлуэнце, Делиус и Колле² пытались предохранять чувствительных животных (морских свинок) против этого маленького микроба и усиливать имму-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

² Zeitschrift für Hygiene, 1897, т. XXIV, стр. 327.

нитет естественно невосприимчивых животных (собаки, овцы, козы) большими дозами культур. Этим ученым удалось предохранять морских свинок против дозы в 10 раз больше смертельной, и все-таки они не добились никакой предохранительной способности кровяной сыворотки. «Из всех наших опытов, продолжавшихся в течение нескольких лет, — заключают Делиус и Колле, — несомненно, вытекает, что нам не удалось вызвать никакой заметной перемены в крови помощью методов, приведших к производству предохранительных серумов против других бактерий, как дифтеритных, холерных, тифозных и пиоцианичных» (стр. 345). Слатиненано предпринял в моей лаборатории подробное изучение пфейфферовской палочки, но ему удалось предохранить новых морских свинок, зараженных смертельной дозой этого микроба, помощью кровяной сыворотки несомненно предохраненных морских свинок.

Мы не имеем, следовательно, права поставить эту бактерию рядом с сибиреязвенной, но мы можем тем не менее привести ее в доказательство той трудности, на которую наталкиваются в некоторых случаях приобретенной невосприимчивости при усилении предохранительной способности, когда она слаба или скрыта.

Прививки микробов животного происхождения вызывают приобретенную невосприимчивость, но в этом случае свойства жидкостей ничтожны или слабо выражены. Напоминаем читателю пример у крысы трипанозом, вызывающих у предохраненных животных предохранительную и слабо агглютинативную способность серума. Последний, однако, оказался вообще неспособным останавливать подвижность жгутиковых паразитов.

Вопрос о невосприимчивости к микробу перемежающейся лихорадки представлялся очень спорным. Хорошо известно, что часто первый приступ этой болезни, вместо того чтобы вызвать сколько-нибудь прочную невосприимчивость, наоборот, оставляет после себя известного рода предрасположение к рецидивам. Несмотря на это, изучение перемежающейся лихорадки в разных странах и у различных особ, принадлежащих к разным расам, показало, что против

этой болезни существует известная приобретенная невосприимчивость. В последние годы Кох¹ много занимался этим вопросом и доставил очень ценные данные, основанные преимущественно на сравнительном изучении крови детей и взрослых. Частое распространение паразита Лаверана у первых и редкое его нахождение у последних привели Коха к тому выводу, что болотная лихорадка детского возраста создает невосприимчивость, длящуюся у взрослых. С другой стороны, было установлено, что в лихорадочных странах туземцы обнаруживают ослабленную форму болезни, без острых приступов, но с медленно и продолжительно развивающимися явлениями.

А между тем, несмотря на существование известной степени приобретенной невосприимчивости против болотной лихорадки, все попытки доказать предохранительное действие ссрума были бесплодны. Челли (Celli)² пробовал предохранять помощью кровяной сыворотки выздоровевших от малярии; кровь их бралась во время падения температуры, после острого кризиса этой болезни. Во всех случаях прививки эти оказались неспособными помешать наступлению приступа.

Понятно, что при болезни, свойственной исключительно человеку, как болотная лихорадка, никогда нельзя было выполнить достаточного количества опытов, чтобы совершенно точно решить вопрос относительно предохранительной способности крови. В этом отношении скорее можно рассчитывать на удовлетворительные результаты, обратившись к сходной болезни, свойственной животным видам. Такова техасская лихорадка, болезнь рогатого скота, вызываемая животным паразитом *Ryoglasma bigeminum*. Он внедряется в красные кровяные шарики, точно так, как паразит Лаверана в соответствующие человеческие шарики.

Как было упомянуто в предыдущей главе, Смит, Кильборн и Кох доказали, что рогатый скот способен

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900, стр. 781.

² La Malaria. Roma, 1900, стр. 86; Die Malaria, Beiträge zur experimentellen Therapie, 1900, т. I, Н. 3, Behring.

приобрести настоящую невосприимчивость к лихорадке Техаса.

Николь и Адил-Бей (в Константинополе) видели, что туземные расы представляют замечательную невосприимчивость к пироплазме¹. Удостоверившись в этом факте, они захотели привить своим предохраненным животным (быкам) очень большие количества вирулентной крови и испытать их серум для предохранения чувствительных пород рогатого скота. Попытка эта дала им одни отрицательные результаты.

Линьер² выработал особенный метод для предохранения чувствительных пород рогатого скота и получил очень поощрительные результаты. Назначенная для проверки этих данных комиссия из алфорских ветеринаров³ пришла к тому заключению, что «предохранительные прививки Линьера оказались вполне действительными».

Линьер также исследовал предохранительную способность кровяной сыворотки своих иммунизированных быков. Он сообщил на Парижском международном конгрессе 1900 г., что впрыскивание нескольких сотен кубических сантиметров этого серума не было в состоянии предохранить новых животных против заражения. Итак, приходится допустить, что мы имели в этом случае новый пример приобретенной невосприимчивости без предохранительной способности кровяной жидкости.

Рассматривая всю совокупность только что приведенных нами данных, приходится признать, что, с одной стороны, предохранительная способность жидкостей может совпасть с чувствительностью к соответствующему микробу, в то время как, с другой стороны, настоящая приобретенная невосприимчивость может существовать без всякого проявления этого свойства жидкостей. Это тем более возможно, что даже у иммунизированных животных приобретенная невосприимчивость длится дольше этого свойства.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 343.

² Tristezza ou Malaria bovine, Buenos Aires, 1900, стр. 142.

³ Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire, séances du 12 et du 20 juillet 1900,

Приходится, следовательно, допустить, что невосприимчивость эта обуславливается еще чем-то другим, помимо свойств жидкостей организма, т. е. что преобладающая роль в ней принадлежит клеточным элементам. Стоит только вспомнить столь многочисленные факты, собранные нами в предыдущей главе, чтобы убедиться в том, что при приобретенном иммунитете фагоцитоз представляется наиболее постоянным и общим явлением. Он наблюдается как в случаях, где свойства жидкостей всего резче, точно так же, как и в таких, где они очень слабо или вовсе не обнаруживаются. Мы не будем больше рассматривать здесь пфейфферовское явление, уже разобранный нами в предшествующей главе. Достаточно напомнить, что этот пример внеклеточного разрушения микробов встречается только в ограниченном числе исключительных случаев. Он наблюдается только тогда, когда впрыскивание сделано в область, богатую лейкоцитами, подвергающимися фаголизу вследствие быстрого изменения их условий существования; к тому же этому внеклеточному разрушению подвержены только микробы, всего хуже выдерживающие влияние микроцитазов. В случаях, при которых происходит пфейфферовское явление, наблюдается также очень обширная фагоцитарная реакция.

Реакция эта всего резче выражена в тех случаях, когда свойства жидкостей мало развиты или совсем отсутствуют. Изучение приобретенного иммунитета против сибирской язвы доставляет нам очень веское доказательство этого.

В предыдущей главе мы уже привели пример предохранения кроликов и крыс, у которых фагоцитоз несравненно сильнее, чем у чувствительных свидетелей, подверженных смертельной сибирской язве. Это — общее правило. Оно подтверждается у предохраненных баранов и морских свинок. Отсутствие или слабое развитие предохранительной способности крови и других свойств жидкостей нисколько не мешает, следовательно, значительному изменению, претерпеваемому фагоцитами животных, приобретших невосприимчивость против сибирской язвы. Отрицательная химиотаксия лейкоцитов, столь выраженная у чувствительных животных, под влиянием предохранительных прививок переходит в по-

ложительную. Этот факт, имеющий такое существенное значение, был сначала доказан относительно невосприимчивости против сибирской язвы и позднее распространен на другие микробы.

М а с с а р¹ занялся изучением этого явления и собрал ряд данных, приведших его к тому выводу, что «вакцина воспитывает лейкоцитов; последние приучаются направляться к вирулентным микробам». Лучшим средством для оценки изменения, претерпеваемого лейкоцитами, служит подкожная прививка очень ядовитых микробов, способных вызвать общее заражение. Для этих исследований очень пригодны сибирская язва, вибрионы Гамален, стрептококки, коккобациллы свиной и куриной холеры. Микробы эти, привитые под кожу чувствительных животных, не производят или вызывают одну только незначительную местную реакцию с выпотом прозрачной жидкости, почти совершенно лишенной лейкоцитов. Микробы свободно растут в этих экссудатах и вскоре наводняют весь организм. Как раз обратное замечается у предохраненных животных. У них более явная местная реакция: экссудат очень богат лейкоцитами и беден жидкостью; микробы свободны только в течение короткого времени и вскоре поглощаются лейкоцитами. Разрушение их внутри этих клеток требует более или менее длинного срока, смотря по каждому данному случаю, но оно всегда бывает окончательным.

Вышеописанная разница между фагоцитарной реакцией у чувствительных и предохраненных животных многими наблюдателями была признана за общее правило. Однако нашли и такие, которые сочли возможным утверждать, что отрицательная химиотаксия чувствительного организма вовсе не существует и что, следовательно, предохранительные прививки никоим образом не могут привести к переходу к положительной химиотаксии. В е р и г о сделался защитником этого мнения и поддерживал его в нескольких статьях².

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 321.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 1. Archives de pathologie expérimentale, 1898, т. X, стр. 725; Archives russes de pathologie etc, 1898.

Только вместо того чтобы ввести вирулентные микробы в подкожную клетчатку чувствительных животных, он впрыскивает их прямо в вены. Он употребляет культуры сибирской язвы и куриной холеры и впрыскивает их в вены новых кроликов. Животные вскоре умирают от общего заражения. Но когда их вскрывают через короткое время после прививки, то на разрезах видно, что очень большое количество микробов поглощено фагоцитами. Из этих фактов Вернго заключает, что у высших животных химиотаксия всегда положительна; она приводит к разрушению микробов у предохраненных животных, но никогда — у чувствительных.

Из всех данных, собранных по этому вопросу, легко было убедиться в ошибочности этого мнения. Таким образом, не только столь очевидные явления, как наблюдаемые под кожей, но также и не менее наглядные процессы, происходящие в брюшной полости, бесспорно доказывают существование отрицательной химиотаксии лейкоцитов.

Стоит вспомнить судьбу смеси стрептококков и *Proteus vulgaris*, впрыснутой в брюшную полость морских свинок. В то время как палочки *Proteus* вскоре целиком поглощаются лейкоцитами, стрептококки остаются свободными в брюшной жидкости до самой смерти животного. Те же самые лейкоциты, которые обнаруживают положительную химиотаксию относительно *Proteus*, проявляют отрицательную чувствительность к стрептококкам.

Несмотря на важность этих доводов, было интересно согласить результаты, получаемые после впрыскивания микробов под кожу или в брюшную полость, с теми, которые наблюдаются вследствие впрыскивания их в кровеносные сосуды. Зильберберг и Зеленый¹ предприняли ввиду этого ряд опытов. По примеру Вернго они употребляли коккобацилл куриной холеры и, согласно с наблюдениями этого автора, нашли, что впрыскивание в кровеносные сосуды таких микробов, выращенных на питательных средах, вызывает очень сильный фагоцитоз. Но когда они впрыскивали в вены кроликов коккобацилл, развившихся в брюшной

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 615.

жидкости других кроликов, то находили этих микробов свободными в кровяной плазме и наблюдали только очень ограниченный фагоцитоз в макрофагах печени.

Из этих опытов вытекает, что в исследованиях В е р и г о поглощение коккобацилл зависело от присутствия большого количества ослабленных микробов, находящихся в культурах, употребляемых им для прививки. Рядом с этими слабо или вовсе неядовитыми микробами было достаточно других, одаренных нормальной патогенной деятельностью, для того чтобы вызвать смертельное заболевание.

Когда З и л ь б е р б е р г и З е л е н ы й заменили агарные культуры такими, которые выросли в брюшной жидкости и заключали почти исключительно ядовитых коккобацилл, то фагоцитоз у кроликов, привитых в вены, был почти совершенно устранен. С целью решить, действительно ли в этом случае отсутствие фагоцитарной реакции зависит от отрицательной химиотаксии лейкоцитов, вышеуказанные авторы выполнили следующий опыт. В вену кролика с обобщенным уже заражением, вызванным коккобациллом куриной холеры, они впрыскивали культуру безобидного сапрофитного стафилококка.

Вскрытие показало, что эти кокки были почти совершенно поглощены теми же фагоцитами, которые так энергично отказывались от коккобацилл.

Опыт этот, аналогичный с выполненным Б о р д э относительно стрептококка и *Proteus*, заставляет нас отвергнуть заключения В е р и г о относительно отсутствия отрицательной химиотаксии фагоцитов у высших животных. Я должен прибавить, что работа З и л ь б е р б е р г а и З е л е н о г о была сделана отчасти в моей лаборатории, так что я мог наглядно убедиться в полной точности их заключений.

Но независимо от этих авторов и даже раньше их Ф. Ч и с т о в и ч¹ напечатал интересную статью по этому вопросу. Он впрыскивал в ушную вену кроликов очень ядовитых стрептококков. Микробы эти вызывали обобщенную и смертельную инфекцию, при которой фагоцитоз вполне

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 802.

или почти вполне отсутствовал. Здесь также обнаруживалась отрицательная химиотаксия фагоцитов, в отсутствии которой нельзя больше впредь сомневаться.

При некоторых смертельных заразных болезнях наблюдается очень резкий фагоцитоз даже у чувствительных животных. Наиболее типичным в этом роде является пример свиной краснухи и мышинной септицемии.

Со времени исследований Коха¹, а затем Леффлера и Шютца² и др. известно, что у животных, погибших от обеих этих болезней, лейкоциты переполнены мелкими, специфическими бациллами. Пастер и Тюллье³ выработали метод предохранительных прививок животных против микробов свиной краснухи; метод этот был впоследствии изучен многочисленными наблюдателями.

Благодаря этому способу стало возможным установить явления, наступающие у предохраненных животных (главным образом у кроликов).

Здесь также происходит фагоцитоз, но еще более полный и быстрый, чем у чувствительных животных. И, что всего важнее, за внутриклеточным перевариванием поглощенных бацилл у предохраненных животных следует полное разрушение микробов, в то время как у новых животных переваривание это очень неполное.

Приобретение невосприимчивости против микробов обязано, следовательно, не только переходу отрицательной химиотаксии в положительную, но также и усовершенствованию фагоцитов в переваривании своей добычи. В предохраненном организме происходит усиленная деятельность и общее приспособление фагоцитарной реакции. Против этого заключения, вытекающего из многочисленных, хорошо установленных фактов и вполне согласного со всеми данными относительно приобретенной невосприимчивости, восстали Дени и Лекле⁴ в работе о стрептококке. В своих возра-

¹ Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten, 1887.

² Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 1896, т. I, стр. 46, 57.

³ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1883, т. XCVII, стр. 1163.

⁴ La Cellule, 1895, т. XI, стр. 177.

жениях они основываются на опытах, сделанных *in vitro*, относительно действия на этого микроба серумов и лейкоцитов.

Они сравнивали бактерицидную способность смеси серумов нормальных и предохраненных кроликов с этой способностью у лейкоцитов, изолированных из экссудатов этих двух родов животных.

Погруженные в нормальный серум, лейкоциты были одинаково неспособны поглощать и разрушать стрептококков как в том случае, когда происходили от новых кроликов, так и тогда, когда были взяты у предохраненных. Наоборот, обе категории лейкоцитов, смешанные с кровяной сывороткой предохраненных кроликов, обнаруживали очень сильную фагоцитарную реакцию.

Из этого Дени и Лекле заключают, что хотя фагоцитоз и имеет существенное значение при невосприимчивости, но играет в ней все же второстепенную роль, подчиненную гуморальным свойствам.

Опыты и мнение этих двух наблюдателей были вообще приняты сторонниками теории бактерицидности жидкостей как действительное доказательство в пользу этой теории. Мы, однако, не можем присоединиться к этому мнению. Продолжительные исследования показали нам, что наблюдение фагоцитоза *in vitro* может дать только очень неточное и неполное представление о ходе явлений внутри живого организма. Большой частью лейкоциты, взятые из экссудатов, даже когда и остаются подвижными, не выполняют больше своей фагоцитарной функции, в то время как в организме они в высшей степени быстро поглощают микробов. Вне живого организма они вообще очень значительно ослабевают. Но в некоторых случаях, правда, весьма редких, мало деятельные в организме лейкоциты обнаруживают сильнейший фагоцитоз, когда их переводят в висячую каплю экссудата или даже мочи.

Во всяком случае очень рискованно выводить заключения из явлений, происходящих при искусственных условиях, в применении к тем, которые наблюдаются в живом организме. То обстоятельство, что Дени и Лекле смешивали лейко-

циты с кровяной сывороткой, еще более умаляет значение их опытов. Они потеряли из виду, что жидкость эта далеко не соответствует той, которая омывает лейкоцитов при жизни животных. Серумы заключают лейкотоксин в большей или в меньшей степени, и неудивительно, что лейкоциты, смешанные с серумом новых кроликов, погибают в нем через короткое время. Кроме того, серум предохраненных кроликов агглютинативен (факт этот не был еще достаточно выяснен в 1894 г., когда Дени и Лекле делали свои исследования), и скучивание стрептококков могло быть принято за разрушение их. Одним словом, опыты этих наблюдателей были выполнены при таких условиях, что невозможно на основании их отрицать данные, добытые на живом организме. Впрочем, при описании явлений, происходящих под кожей у кроликов, привитых стрептококком, Дени и Лекле сами дают нам доводы против своего мнения.

Они вводят одинаковое количество стрептококков под кожу уха как новых, так и предохраненных кроликов. У первых вскоре образуется очень сильный отек уха, в котором находят множество стрептококков и лейкоцитов, не поглотивших их. У вторых отека не происходит, но на место прививки вскоре притекают многочисленные лейкоциты, немедленно поглощающие стрептококков. Итак, мы видим, что здесь происходят точно те же явления, что и у бактеридий и многих других микробов, находящихся при сходных условиях.

Сами Дени и Лекле признают, что слабое количество экссудата под кожей уха предохраненных кроликов недостаточно для того, чтобы допустить значительное влияние свойств жидкостей. Тем не менее они думают, что серум этого экссудата может иметь известное влияние. Однако они не приводят никакого доказательства в пользу этого утверждения. Они, видимо, забывают, что плазма подкожного экссудата далеко не тождественна с кровяной сывороткой, добытой вне организма. В настоящее время нам хорошо известно, что последняя заключает цитазы, отсутствующие в плазме. Слабое же бактерицидное влияние, если оно действительно существует относительно стрептококка, должно быть припи-

сано именно микроцитазу, освободившемуся из лейкоцитов во время приготовления серума.

Итак, пример, изученный Дени и Лекле, вполне подходит под общий закон фагоцитарной реакции против микробов при приобретенной невосприимчивости. Невозможно отрицать, что усиленная деятельность фагоцитов, постоянно присущая при подобном иммунитете, хотя и легко наблюдается, но не может быть строго доказана вне жидкостей, омывающих клетки. Но в пользу этого положения можно привести очень существенные аналогии. В V главе мы уже привели опыты Делезена относительно переваривания желатины лейкоцитами собаки. Они бесспорно доказывают, что клетки эти приучаются совершать такое переваривание все быстрее и быстрее, совершенно независимо от какого бы то ни было гуморального влияния.

Уже давно не сомневаются в том основном факте, что фагоциты предохраненных животных захватывают и разрушают живых микробов. Несколько раз принимались доказывать, что разрушение бактерий в этом случае производилось исключительно жидкостями и что вмешательство фагоцитов заключалось только в том, чтобы «выметать» трупы микробов. Многочисленные данные, сообщенные в предшествующей главе, позволяют нам не входить больше в рассмотрение этого вопроса. Впрочем, большинство противников в настоящее время сами признают, что фагоциты предохраненных животных поглощают микробов живыми. Только некоторые из них думают, что, прежде чем стать добычей фагоцитов, живые микробы должны подвергнуться влиянию жидкостей, ослабляющих будто бы их ядовитость. Отсюда возникла теория ослабляющего влияния жидкостей организма, теория, поддерживаемая Бушаром и его учениками. При изложении фактов, относящихся к приобретенной невосприимчивости, нам несколько раз приходилось говорить о вирулентности микробов внутри предохраненного организма. Поэтому мы можем ограничиться здесь кратким общим обзором данных, собранных по этому поводу.

Заметив, что бактеридии, развившиеся в крови предохраненных овец, неспособны вызывать смертельную сибир-

скую язву у кроликов, я¹ высказал мнение, что при этих условиях вирулентность их ослабевает.

Позднее Шаррэн² нашел аналогичные изменения у палочек синего гноя, выращенных в серуме предохраненных животных. Обобщение этих фактов привело Бушара³ к следующей теории относительно предохранения: «Прививка сильного вируса предохраненному животному есть не что иное, как предохранение ослабленного вируса. Только ослабление, вместо того чтобы быть предварительно сделанным в лаборатории, происходит в тканях предохраненного животного» (стр. 18). Шаррэн и Рожэ⁴ поддерживали это мнение, и последний из этих двух авторов представил несколько новых доводов в пользу его. А именно он наблюдал, что животные, привитые пнеймококками и стрептококками, развившимися в кровяной сыворотке предохраненных животных, представляли скоропреходящие и доброкачественные заболевания. Свидетели же, привитые теми же микробами, но выращенными в нормальном серуме, всегда умирали от обобщенной инфекции.

Открытие предохранительной способности серумов бросило новый свет на эти опыты.

Действительно возникал вопрос: не зависит ли доброкачественность микробов, развившихся в серуме предохраненных животных, не от ослабления их вируса, а от предохранительной способности самих серумов?

Убедившись во время своих исследований над коккобациллом из Жентильи в том, что микроб этот становится гораздо безвреднее, когда его культивируют в серуме нормальных кроликов, я принялся за решение вышеуказанного вопроса. Одной фильтрации сквозь бумагу было достаточно, чтобы освободить микробов от серума, в котором они выросли.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1887, т. I, стр. 42.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1889, 1891.

³ Essai d'une théorie de l'infection, Berlin, 1896.

⁴ Charrin, Comptes-rendus de la Société de biologie, 1890, стр. 203, 332; Roger, Comptes-rendus de la Société de biologie, 1890, стр. 573; Revue générale des sciences, 1891, стр. 410.

Прививки обработанных этим способом коккобацилл тотчас показали, что их вирулентность несколько не изменилась и что смертельное заболевание замедлялось именно вследствие вмешательства серума. Исаев¹, сделавший в моей лаборатории работу относительно пнеймококка, мог распространить и на него этот результат. Он получил агглютированные культуры в серуме предохраненных кроликов и сравнил деятельность этих культур, прививая их или вместе со средой, или освобожденными от нее.

Разница была очень резка. В первом случае вызванное заражение наступало гораздо медленнее, чем во втором. Вирулентность обмытых пнеймококков оказалась одинаковой, происходили ли они из культур в нормальном серуме или из культур в серуме предохраненных животных. Санарелли² получил тот же результат с вибрионом Гамалеи. Вибрионы, развившиеся в серуме предохраненных морских свинок, оказались очень вирулентными, как только их освобождали от жидкости, в которой они были погружены. Позднее Бордэ³ и Мениль⁴ сделали аналогичные наблюдения относительно стрептококков и бацилл свиной краснухи.

Приходится, следовательно, заключить, что мы имеем здесь дело с общим правилом.

Можно было бы подумать, что некоторые опыты де Ниттиса⁵ составляют исключение из него. В самом деле, он видел, что бактерии, развившиеся в серуме предохраненных голубей, теряли свою вирулентность.

Но не следует забывать, что его культуры развивались при совершенно особых условиях: бактерии росли в течение нескольких дней при 42°; одного этого достаточно уже, чтобы вызвать некоторое ослабление вирулентности.

Теория ослабляющего влияния жидкостей, основанная на ослаблении вируса в серумах предохраненных животных, не может больше быть признанной уже вследствие прочно

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 273.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 230.

³ Ibidem, 1897, т. XI, стр. 177.

⁴ Ibidem, 1898, т. XII, стр. 481.

⁵ Ibidem, 1901, т. XV.

установленного факта, что серум, полученный вне организма, отличается от плазмы живого организма.

Мы видели, до какой степени это наблюдение пошатнуло теорию бактерицидного влияния жидкостей.

Несомненно, что как вирулентность, так и некоторые другие функции микроба могут несколько ослабеть в организме, приобретшем невосприимчивость. Но вопрос в том, зависит ли это от влияния жидкостей или же клеток. Можно признать общим правилом, что экссудаты, добытые у предохраненных животных и заключающие живых микробов, оказываются вирулентными, когда их впрыскивают непосредственно чувствительным животным. Факт этот был установлен Пастером¹ еще во время его первых исследований относительно невосприимчивости, приобретенной против куринной холеры.

Он нашел, что экссудат предохраненных кур вызывает у новых кур смертельное заболевание, причем не замечается никаких признаков ослабления микробов. То же правило в громадном большинстве случаев приложимо к коккобацилле из Жентильи и к сибиреязвенной палочке.

Де Ниттис наблюдал, что экссудат предохраненных голубей вызывает у морских свинок и мышей смертельное заболевание. Наоборот, экссудат предохраненных морских свинок вскоре становится безвредным для этих животных.

Ослабление это не должно быть, однако, отнесено на счет жидкостей (не обнаруживающих никакой, ни предохранительной, ни ослабляющей способности), а на счет деятельности клеток.

С целью определить изменения, претерпеваемые микробами в предохраненном организме, Валлэ² предпринял опыты на кроликах, вакцинированных против палочки свиной краснухи. Он заключал эти микробы в мешочки из коллоидума, которые вводил в брюшную полость чувствительных кроликов, с одной стороны, и усиленно предохраненных — с другой. В обоих случаях микробы развивались хорошо. В ме-

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880, т. XC, стр. 1033.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1899, стр. 432.

шочках, введенных нормальным животным, они росли равномерно, не агглютинируясь; в мешочках же усиленно предохраненных кроликов бациллы росли в виде агглютинированных нитей. Факт этот доказывает, что сквозь стенку мешочков могли просачиваться деятельные вещества, выработанные в предохраненном организме.

Как с точки зрения агглютинации, так точно и их вирулентности культуры проявляли значительную разницу между собой. Они оказались гораздо вирулентнее в мешочках у усиленно предохраненных кроликов, чем у их свидетелей.

Это усиление вирулентности, вероятно, зависит от влияния деятельных веществ, проникающих сквозь стенки мешочка. Как бы то ни было, опыт этот еще раз подтверждает невозможность принять теорию ослабления микробов жидкостями организма, ставшего невосприимчивым.

После открытия антитоксического свойства жидкостей думали, что проявление его необходимо для приобретения невосприимчивости. Предполагали, что для освобождения от патогенных микробов организм должен был прежде всего выработать средство для нейтрализации их токсинов: с устранением зловредного влияния последних будто бы устранялось и средство нападения микробов, которые при этих условиях становились в ряд с простыми сапрофитами.

Поэтому думали, что жидкости животных с приобретенной невосприимчивостью должны всегда обнаруживать деятельную антитоксическую способность.

Против этого объяснения между тем говорили некоторые раньше установленные факты.

Уже Ш о в о¹ заметил, что алжирские бараны, естественный иммунитет которых был усилен прививкой больших доз сибиреязвенных бактеридий, тем не менее обнаруживали такую же чувствительность к впрыскиванию сибиреязвенной крови, как и новые бараны. Невосприимчивость против вируса не соответствовала, следовательно, невосприимчивости к яду. Позднее Ш а р р э н и Г а м а л е я² доставили ценные

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880, т. XC, стр. 1526.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1890, стр. 294.

документы на этот счет. Они установили, что животные, предохраненные против палочки синего гноя и вибрионов Коха и Гамалеи, становились даже еще чувствительнее к отравлению растворимыми продуктами этих микробов, чем новые, восприимчивые животные. Результат этот был вскоре подтвержден Зеландером¹ в работе относительно «hog-cholera», выполненной под руководством Ру. Кролики, привитые против коккобацилла этой болезни, хорошо выдерживали заражение вирусом, но погибали от таких же доз токсина, которые убивали и свидетелей. Мне² удалось не только проверить этот факт, но добавить к нему другой относительно того, что кровяной серум вакцинированных кроликов хотя и явно предохранял против заражения, но не имел тем не менее никакого антитоксического действия.

Позднее Пфейффер стал изучать невосприимчивость животных к холерному вибриону. Вместе со своими сотрудниками ему удалось привести многочисленные данные, подтверждающие то положение, что животные, хорошо предохраненные против этого микроба, не стали от этого более невосприимчивыми к вибрионному яду. Их противозаразный серум не обнаруживает никакой антитоксической способности. Результаты эти были много раз подтверждены и должны быть признаны окончательно установленными.

Беринг вывел из этих данных общий закон, который он попытался развить вместе со своими сотрудниками. Он передавал нам, что чувствительность, усиленная против токсинов у животных, предохраненных против микробов, может даже в затруднительных случаях служить для обнаружения некоторых бактериальных ядов. Часто продукты культур, освобожденных от микробов, не вызывают никакого отравления у новых животных, чувствительных к последним.

Из этого факта обыкновенно выводят, что продукты, о которых идет речь, не содержат токсинов. Но животные того же вида, предохраненные против микробов, благодаря своей усиленной чувствительности становятся гораздо лучшим

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 563.

² Ibidem, 1892, т. VI, стр. 295.

реактивом и обнаруживают бактериальные яды в жидкостях, не действующих на непредохраненных животных.

Беринг в сотрудничестве с Киташима¹ предохранял морских свинок против дифтеритной палочки. Они показали, что достаточно нескольких прививок дифтеритного токсина, чтобы вакцинировать этих животных против заражения дифтеритной палочкой, в то время как организм их становится чувствительнее к интоксикации. Беринг думает, что это усиление чувствительности к дифтеритному яду может служить средством вызвать более деятельную местную реакцию живых элементов на месте прививки бацилл.

Во всяком случае вне сомнения, что невосприимчивость, приобретенная против микробного заражения, совершенно независима от невосприимчивости к ядам соответствующего микроба.

Итак, не следует думать, что обнаружение антитоксической способности сколько-нибудь необходимо для развития невосприимчивости против микроба.

Из всех гуморальных свойств, развивающихся при приобретенной невосприимчивости против микробов, самые постоянные, следовательно, суть фиксирующая и предохранительная способности. Ввиду этого легко можно было бы предположить, что эти два свойства необходимы для того, чтобы фагоцитоз мог проявиться, разрушить патогенных микробов и освободить от них организм. Понятно, что при этих условиях можно было бы подумать, что приобретенная противозаразная невосприимчивость обязана двум различным причинам: во-первых, свойству жидкостей, не зависящему от фагоцитов, а во-вторых, самим фагоцитам, причем роль последних должна была быть совершенно второстепенной; мнение это много раз высказывалось и поддерживалось.

Ввиду важности этого вопроса спрашивается: каково происхождение фиксирующей и предохранительной способностей, столь распространенных при невосприимчивости к заразам?

Благодаря усилию нескольких ученых наука добилась ответа на этот вопрос.

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1891, стр. 157.

П ф е й ф ф е р и М а р к с¹ первые представили очень важные сведения относительно происхождения предохранительной способности. Они привили под кожу кроликов холерных вибрионов, убитых нагреванием до 70°, и затем тщательно исследовали предохранительную способность крови и экстракта различных органов. Исследуя в отдельности предохранительную способность серума и слоя лейкоцитов, осажденных в пробирках, П ф е й ф ф е р и М а р к с не нашли никакой видимой разницы. Им точно так же никогда не удавалось получить заметного действия с лейкоцитами, взятыми из плевритических экссудатов. Из этого они вывели, что не следует смотреть на лейкоцитов крови как на источник предохранительного вещества (или противохолерного вещества). В такой период, когда серум еще не обнаружил никакой или только незначительную предохранительную способность, экстракт селезенки проявлял большей частью очень резкое действие. В опыте, в котором кролик был убит 48 часов после впрыскивания вибрионов, оказалось, что 0,3 см³ серума не были в состоянии мешать смертельной инфекции морской свинки. Наоборот, в десять раз меньшая доза экстракта селезенки обнаруживала очень явную предохранительную способность. Из этого и других подобных опытов П ф е й ф ф е р и М а р к с заключают, что селезенка — главный очаг предохранительного вещества. Чтобы проверить это заключение, они впрыскивали убитые холерные культуры кроликам, у которых была предварительно вырезана селезенка. Несмотря на отсутствие последней, кролики, однако, производили одинаковое количество предохранительного вещества. Это заставило обоих исследователей допустить, что как лимфатические железы, так и костный мозг могут одинаково служить источником этого вещества.

Органы эти только в течение первых дней обнаруживают более сильную предохранительную способность, чем кровь. Через три или четыре дня после впрыскивания вибрионов всего богаче предохранительным веществом становится кровяная сыворотка; органы содержат его гораздо

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVII, стр. 272.

меньше. Так продолжается в течение некоторого времени, после чего кровь начинает также содержать меньше этого вещества.

Пфейффер и Маркс поставили вопрос: зависит ли сильная предохранительная способность селезенки от большого производства предохранительного вещества этим органом или же от накопления в нем предохранительного вещества, возникшего в другом месте? Для того чтобы решить этот вопрос, они впрыскивали кроликам предохранительный серум других особей и нашли, что предохранительное вещество вовсе не обнаружило склонности скопляться в селезенке. Ввиду этого им пришлось заключить, что селезенка и другие кроветворные органы (лимфатические железы и костный мозг) служат настоящим источником производства предохранительного вещества. Прибавим, что они вместе с тем составляют именно фагоцитарные органы, т. е. не только центр развития фагоцитов, но и заключают также множество этих элементов готовыми и способными функционировать.

Почти одновременно с Пфейффером и Марксом аналогичные опыты были предприняты Вассерманом и Такаки¹ относительно происхождения предохранительного вещества против тифозного коккобацилла. В результате их оказалось, что «именно костный мозг, селезенка, лимфатическая система и щитовидная железа обнаруживают сильное предохранительное действие против тифозных бацилл.

Наоборот, другие органы, как кровь, спинной и головной мозги, мускулы, печень, почки и т. д., не проявляют в это время никаких резко специфических свойств».

Так как эти данные относительно производства предохранительного вещества в фагоцитарных органах представляли совершенно основное значение в общей задаче приобретенной невосприимчивости, то я просил Дейтч² сделать по этому поводу ряд опытов у меня в лаборатории. Он употреблял для этого морских свинок, которым впрыскивал

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1898, стр. 209.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 689.

в брюшную полость культуры тифозного коккобацилла, убитые нагреванием до 66°. Через несколько дней после этого серум становился явно предохранительным. Тогда, точно так же как и до появления этого свойства в крови, Дейтч вскрывал животных и тщательно определял предохранительное свойство экстракта различных органов. Прежде всего он подтвердил результаты Пфейффера и Маркса относительно того, что предохранительное вещество не образуется в брюшном экссудате. Жидкость эта была большей частью неспособна предохранить новых морских свинок против тифозного заражения. Только в некоторых опытах экссудат оказался столь же предохранительным, как и кровяная сыворотка. В большинстве же других опытов последняя была гораздо деятельнее жидкости экссудата. Между всеми органами селезенка обнаружила всего более сильную предохранительную способность. Почти в половине случаев она была деятельнее крови. Костный мозг представлял иногда аналогичные, хотя гораздо менее резкие результаты. Поэтому приходится считать селезенку главным очагом производства предохранительного вещества.

Подтвердив эти данные Пфейффера и Маркса, Вассермана и Такаки, Дейтч попытался вызвать предохранительную способность у морских свинок с вырезанной селезенкой.

Опыт отлично удался, и здесь также получился результат, согласный с выводом двух первых авторов. Морские свинки с вырезанной селезенкой точно так же хорошо вырабатывали предохранительное вещество, как и их нормальные свидетели. У первых всего деятельнее оказался костный мозг.

Когда Дейтч вырезывал селезенку у своих морских свинок не до впрыскивания микробов, а несколько дней (3—5) после того, то часто наступало значительное уменьшение производства предохранительного вещества. Из этого вытекает, что вскоре после прививки в селезенке происходит явление, связанное с развитием предохранительной способности.

Наиболее простое объяснение этих фактов заключается в предположении, что микробы, впрыснутые в брюшную по-

лость и вскоре затем захваченные фагоцитами (большей частью микрофагами), переносятся в фагоцитарные органы, особенно в селезенку, в лимфатические железы и в костный мозг. У животных с целой селезенкой множество наполненных микробами микрофагов направляются к ней. Факт этот был подтвержден прямым наблюдением.

Когда селезенка устранена, то микрофаги, естественно, должны уходить в другие фагоцитарные органы. Так как микробы подвергаются внутриклеточному пищеварению в фагоцитах, то очень трудно, если не невозможно, проследить их долго после поглощения.

Но аналогия с явлениями рассасывания красных кровяных шариков, описанного нами в IV главе, позволяет предположить, что то же самое происходит относительно микробов. Захваченные фагоцитами на месте прививки, они переносятся последними во время их переходов через органы до общего кровообращения. Приведенное объяснение было признано и Дейтчем.

Он захотел также выяснить происхождение агглютинативной способности, столь развитой в жидкостях животных, привитых тифозным коккобациллом. Хотя ему и не удалось решить этого вопроса, но он показал несомненную разницу между этой способностью и предохранительной.

Факты, добытые Дейтчем, могут быть, следовательно, поставлены наряду с некоторыми другими вышеприведенными и окончательно доказывающими, что оба свойства жидкостей существенно различны.

Итак, столь согласные результаты всех исследователей, занимавшихся происхождением предохранительной способности, позволяют заключить, что предохранительное вещество производится элементами фагоцитарных органов, т. е. самими фагоцитами. Но, спросят нас: можно ли из этого заключить, что фиксирующее вещество или фиксатор происходит также из того же источника? В то время, когда выполнялись указанные работы, еще не были достаточно знакомы с фиксаторами и потому их смешивали с предохранительными веществами. Несмотря на это, ответ на только что поставленный вопрос несомненен.

В отчетах опытов Пфейффера и Маркса мы находим очень точные данные относительно зернистого пережидания вибрионов. Так, они несколько раз наблюдали, что экстракт селезенки очень резко и быстро вызывал это превращение тогда, когда кровь и серум, употребленные в гораздо больших дозах, не были в состоянии вызвать того же явления. А так как явление Пфейффера есть не что иное, как обнаружение деятельности специфического фиксатора, то нельзя сомневаться в том, что селезенка действительно служит главным очагом, где вырабатывается фиксирующее вещество, прежде чем оно является в крови.

Прежде чем закончить эту главу, мы должны сделать очень быстрый обзор главных явлений в приобретенном иммунитете против микробов. Внеклеточное разрушение этих паразитов в живом организме наблюдается только при исключительных условиях, когда фагоциты подверглись временному повреждению (фаголизу), причем из них высвободились их микроцитазы. Последние не принадлежат жидкостям организма, как прежде думали и как теперь еще предполагают некоторые авторы. Эти растворимые ферменты связаны с фагоцитами и служат ферментами внутриклеточного пищеварения. Цитазы не подвергаются изменениям во время иммунизации и идентичны с теми, которые действуют и при естественной невосприимчивости.

Агглютинативное вещество, часто существующее уже и в нормальных жидкостях, развивается гораздо сильнее у предохраненных животных. Оно действительно гуморальное вещество, так как циркулирует в плазме и переходит в жидкости, экссудаты и транссудаты. Но роль его при невосприимчивости очень ограничена.

Большей частью очень тесно связанные между собой предохранительные и фиксирующие способности очень значительно развиваются в организме, обладающем приобретенной невосприимчивостью. Они могут действовать или на микробов, пропитывая их фиксирующим веществом, или же на зараженный организм, возбуждая его оборонительную деятельность; но они неспособны повлиять на жизненность или на вирулентность микроба.

Оба свойства (предохранительное и фиксирующее) находятся в жидкостях, но составляют функцию клеточных продуктов. Элементы фагоцитарных органов (селезенка, костный мозг, лимфатические железы) или фагоциты производят предохранительные вещества и специфические фиксаторы, переходящие из них в плазму.

Фагоцитарная реакция составляет вполне общее правило при приобретенной невосприимчивости. Фагоциты, неполно или даже вовсе не выполняющие своей противомикробной функции, становятся гораздо деятельнее вследствие предохранительных прививок. Они обнаруживают очень явную положительную химиотаксию и приобретают способность гораздо интенсивнее переваривать микробов. С этим усилением пищеварительной деятельности связано перепроизводство фагоцитами фиксаторов и предохранительных веществ, выделяемых в большом количестве этими клетками и переходящими в жидкости организма.

Так как вещества эти происходят из фагоцитов, то понятно, что в некоторых примерах приобретенной невосприимчивости организм может справиться с микробами без того, чтобы предохранительное вещество перешло в жидкости. Достаточно того, чтобы оно было в фагоцитах, которые могут сохранить его внутри себя, не выделяя в кровообращение.

Из всего вышеизложенного видно, что явления при приобретенной невосприимчивости против микробов представляются более или менее стереотипной копией тех явлений, которые происходят в организме после рассасывания клеток. Там тоже наблюдается внутриклеточное переваривание и перепроизводство специфических фиксаторов, отчасти выделяемых и переходящих в плазму.

При резорбировании клеток мы имеем также двойное действие цитазов и фиксаторов. Разница заключается только в том, что в этом случае действуют макроцитазы, в то время как при резорбировании микробов роль эта выполняется микроцитазами. В обоих случаях фиксаторы, будучи специфическими, очень различны с точки зрения их действия. Но клетки, производящие их, в обоих случаях относятся к кате-

гории фагоцитов (как при резорбировании животных клеток, так и микробов).

Часто думают, что только что вкратце изложенная мной теория основным образом противоречит теории боковых цепей, или приемников, «рецепторов» Эрлиха¹. Я не могу с этим согласиться. Эта теория в приложении к приобретенной невосприимчивости против микробов сводится к следующему,

Микробы, привитые в несмертельной, но предохранительной дозе, соединяются с известными элементами организма. Приемники (рецепторы) микробов встречают соответствующих приемников в клетках, но после соединения с ними клеточные приемники не могут больше выполнять своей нормальной функции при питании. Клетки, лишенные таким образом своих приемников, производят такое большое число новых, что часть их выделяется в окружающую среду и переходит в плазму.

Приемники эти хотя и клеточного происхождения, но, войдя в состав жидкостей, обращаются в фиксаторы, или промежуточные вещества, или, наконец, амбоцепторы Эрлиха.

При новом появлении тех же микробов последние встречают в жидкости экссудатов многочисленных амбоцепторов, соединяющихся с соответствующими приемниками микробов; они при этом не разрушают последних и не мешают их жизненности. Но так как эти же самые амбоцепторы имеют еще и второе сродство — к молекулам цитазов, или «комплементов» Эрлиха, то микробы могут притти в соприкосновение с этими растворимыми ферментами.

Без вмешательства фиксаторов не может произойти соединения тела микробов с цитазом, потому что приемники микробов не приспособлены к приемникам цитазов. Когда молекулы этих ферментов оказываются свободными в плазме, то они могут быть захваченными соответствующей группой амбоцепторов.

Попытаемся сопоставить только что очерченную нами теорию с вышеизложенной.

¹ Ehrlich, Lazarus u. Pincus, Leukaemie etc.; Nothnagel, Specielle Pathologie u. Therapie, 1901, т. VIII, 1-я часть, 3-й вып., стр. 163.

Как мы видели, микробы, привитые не в смертельной, а в предохранительной дозе, поглощаются фагоцитами и затем перевариваются внутри них.

За этим внутриклеточным пищеварением следует перепроизводство специфического фиксатора, часть которого выделяется и переходит в плазму.

Все, изложенное нами в этой главе, вытекает из данных, прочно установленных на основании опытов. И теория Эрлиха несколько не противоречит изложенному нами; она только пытается проникнуть глубже в механизм явлений, происходящих между микробом и клеткой.

Акт, обозначаемый нами просто как внутриклеточное пищеварение, разделяется Эрлихом на составные его части. По его мнению, происходит соединение фиксатора, с одной стороны, и микробной молекулы — с другой, с молекулой растворимого фермента или цитаза.

По Эрлиху, амбоцепторы клетки открываются и производят фиксаторов, циркулирующих в плазме. По-моему же, мы имеем дело просто с перепроизводством одного из двух ферментов внутриклеточного пищеварения, не определяя той составной части фермента, которая переходит в кровообращение. Обе эти теории могут дополнять друг друга, но вовсе не противоречивы по существу.

Они не согласны между собой только относительно одного важного пункта. Эрлих думает, что цитазы всегда свободны в жидкостях и что клетки, для того чтобы переварить микробов, должны предварительно схватить их молекулы помощью группы своих амбоцепторов. Мы же, наоборот, развили то положение, что цитазы свободны в организме только во время фаголиза, а что при нормальных условиях они остаются тесно связанными с фагоцитами. Это положение основано на большом количестве фактов, вытекающих из хорошо установленных опытов, и потому должно считаться точным. Но оно не нарушает ни одного основного принципа эрлиховской теории. Точно так же последняя не нарушает ни одного существенного пункта изложенной нами теории. Учение, считающее приобретенный иммунитет частным случаем резорбирования, может согласоваться с понятием об амбо-

цепторах. Но в то же время оно может согласоваться и с точкой зрения Бордэ, по которой фиксаторы действуют не как промежуточные вещества между микробом и цитазом, но как вещества, вызывающие чувствительность микроба к проникновению в него пищеварительного фермента.

Этот сложный вопрос еще не окончательно решен, но приведенные нами в IV главе опыты Бордэ очень сильно говорят в пользу его взглядов.

Нейссер и Вексберг¹ пытались решить вопрос о действии фиксаторов на микробов и описали весьма интересные факты. Они нашли, что вещества эти допускают разрушение бактерий только в тех случаях, когда они находятся в известном отношении с цитазом.

Смеси фиксаторов и цитазов, в которых первые преобладают, не только не убивают, но даже позволяют им обильно развиваться.

Чтобы прийти к этому результату, Нейссер и Вексберг смешивали в определенных количествах бактерии и нормальные серумы, содержащие цитаз, с различными количествами нагретого до 56° серума предохраненных животных. Вследствие нагревания, как известно, этот специфический серум теряет свой цитаз, но легко может снова стать деятельным после прибавления нового, ненагретого, серума.

По мнению Нейссера и Вексберга, полученный ими парадоксальный факт не может быть объяснен иначе, как теорией амбоцепторов Эрлиха. Когда тела эти, с двойным сродством, находятся в слишком большом количестве по отношению к цитазу, то может случиться, что только одной части амбоцепторов, соединяющихся с приемниками микробов, удастся зацепить молекулы деятельного фермента. Амбоцептор, не будучи способен самостоятельно разрушить микроба, может быть вредным для него только под условием внести с собой цитаз. А так как количество последнего слишком мало по отношению к гораздо большему количеству амбоцепторов, то легко понять, что микробы могут благодаря этому обстоятельству остаться нетронутыми. Хотя

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1901, Nr. 18.

объяснение это и очень остроумно, но ничто не доказывает, чтобы оно соответствовало действительности. Нейссер и Вексберг сами наблюдали, что и сыворотка нормальной козы может также мешать бактерицидному действию цитаза. Только в этом случае они допускают влияние антицитаза нормальной крови. Но подобное же объяснение может быть приложимо и к мешающему действию сывороток предохраненных животных. Известно, что антицитазы встречаются очень часто в самых разнообразных сыворотках и что они претерпевают значительные изменения, смотря по условиям, в которых находятся животные, доставляющие кровь. Макс Грубер¹ произвел недавно ряд опытов, всецело подтверждающих это предположение.

Во всяком случае не подлежит сомнению, что теория приемников (рецепторов) не должна быть противопоставляема теории фагоцитов. Эта последняя вполне сохраняет свое право настаивать на том, что в невосприимчивости, приобретенной против микробов, фагоциты играют самую общую и важную роль. Они содержат цитазы, способные освободить организм от микробов и разрушить их. Фагоциты также производят и выделяют фиксаторы и предохранительные вещества. Свободные фиксаторы могут, правда, действовать на микробов и в жидкостях, но они не в состоянии не только убить их, но даже сделать их менее вирулентными. Цитазы, высвободившиеся из фагоцитов, при содействии фиксаторов могут уничтожить некоторое количество микробов, но лишь в частных случаях, которые редко встречаются при нормальных условиях.

Наоборот, фагоциты в организме, приобретшем невосприимчивость, постоянно захватывают микробов и подвергают их внутри себя соединенному действию фиксаторов и цитазов.

Невосприимчивость, приобретенная против микробов, так же как и естественная, суть не что иное, как частные случаи внутриклеточного пищеварения.

¹ Wiener klinische Wochenschrift, 1901.

ГЛАВА X

БЫСТРО ПРИОБРЕТЕННАЯ И ПРЕХОДЯЩАЯ НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ К МИКРОБАМ, ВЫЗВАННАЯ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ И НОРМАЛЬНЫМИ СЕРУМАМИ ИЛИ ДРУГИМИ ВЕЩЕСТВАМИ И МИКРОБАМИ, ЧЕМ ТЕ, ПРОТИВ КОТОРЫХ ХОТЯТ ПРЕДОХРАНИТЬ ОРГАНИЗМ

Невосприимчивость, вызванная специфическими сыворотками. — Аналогия между механизмом этой невосприимчивости и той, которая наблюдается в невосприимчивости, вызванной патогенными микробами и их продуктами. — Роль фагоцитоза в приобретенной невосприимчивости помощью специфических сывороток. — Влияние опия на ход иммунизации этими сыворотками. — Стимулирующее действие специфических сывороток. — Предохранительное и возбуждающее действие нормальных сывороток. — Влияние других жидкостей, помимо сыворотки: бульона, мочи, физиологической воды и т. д. — Антигонизм между сибиреязвенными палочками и некоторыми другими бактериями

Мы уже видели, какую важную роль играет признание предохранительной способности жидкостей в изучении приобретенной невосприимчивости к микробам. Хотя свойство это и не служит общим правилом, но оно, однако, очень распространено и встречается даже в некоторых примерах приобретенной невосприимчивости к микробам из царства животных.

До сих пор мы ограничивались указанием присутствия предохранительного свойства в жидкостях иммунизированного организма и изучали эту способность исключительно по отношению к организму, произведшему ее. Теперь мы должны перейти к вопросу о том, как действуют предохранительные

вещества в организме, в который они введены уже готовыми. Мы, следовательно, будем рассматривать ту невосприимчивость к микробам, которую Эрлих назвал пассивной.

Предпринимаемое нами изучение очень облегчается изложенными в предыдущей главе данными относительно явлений, которые происходят в организме, предохраненном против микробов или их продуктов.

Действительно, существует очень большая аналогия между обеими категориями невосприимчивости. Если между ними ставят резкую границу, то это объясняется только тем, что иммунитет, вызванный микробами или их продуктами, требует для своего развития известного времени и длится в продолжение длинного периода, между тем как невосприимчивость, вызванная специфическими серумами, наступает тотчас вслед за впрыскиванием их, но длится только очень кратко-временно.

Так как болезни беспозвоночных большей частью вызываются другими микробами, чем инфекции у высших животных, то вопрос — могут ли беспозвоночные быть иммунизированы предохранительными серумами — не мог еще быть изучен. Однако мы уже имеем некоторое понятие о предохранении низших позвоночных специфическими серумами.

Георгиевский¹ сделал по этому поводу несколько опытов в моей лаборатории. Он нашел, что серум млекопитающих (морской свинки, козы), вакцинированных против палочки синего гноя, при некоторых условиях был в состоянии предохранять зеленую лягушку против несомненно смертельной для свидетелей дозы того же микроба. Серум нисколько не мешал смертельному заражению, когда его впрыскивали одновременно с палочкой синего гноя; иногда даже болезнь развивалась еще быстрее, чем у свидетелей.

Предохранительное действие серума явно обнаруживалось только тогда, когда впрыскивание его было сделано за 24 или, еще лучше, за 48 часов до прививки микробов. Серум, употребляемый в этих опытах, не был бактерициден для

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 315.

палочек синего гноя, которые обильно развивались в нем; но он сильно агглютинировал их. Однако когда Георгиевский впрыскивал лягушкам такие культуры, агглютинированные сывороткой козы, то они умирали точно так же, как и свидетели. Так как у лягушек, выдерживающих вирус вследствие прививки предохранительного серума, всегда наблюдалась очень деятельная фагоцитарная реакция, то весьма вероятно, что жидкость эта действовала возбуждающим образом на фагоциты.

Это понятие о стимулирующем влиянии противозаразных серумов в случае кратковременной невосприимчивости, обусловленной ими, было уже изложено мной в моих первых исследованиях о невосприимчивости кроликов к коккобацилле из Жентильи, — невосприимчивости, вызванной серумом вакцинированных кроликов. Но мнение это было встречено неблагоприятно, особенно вследствие открытия зернистого перерождения вибрионов. Сам Пфейффер наблюдал, что перерождение это происходит не только в брюшной полости вакцинированных морских свинок, но точно так же и в брюшной полости новых свинок, которым он впрыскивал маленькие количества специфического серума. Так как последний в руках Пфейффера не был в состоянии вызвать зернистое перерождение вибрионов *in vitro*, то ученый этот предположил, что клеточные элементы нового животного обладали способностью превращать недеятельное вещество специфического серума в бактерицидное вещество. С этой точки зрения невосприимчивость, вызванная такой сывороткой, не была чисто пассивной, так как требовала содействия живых клеток для приготовления вещества, превращающего и убивающего вибрионов.

Указанная нами возможность получить пфейфферовское явление *in vitro* тотчас заставила склониться в пользу теории, по которой невосприимчивость, обязанная специфическому серуму, зависит от прямого действия жидкостей на микроба. При этих условиях такая невосприимчивость должна была считаться чисто пассивной. Это мнение оказалось окончательным после открытия Бордэ, что специфический серум, не деятельный сам по себе, становится способным вызвать

пфейфферовское явление, как только к нему прибавляют немного нового, неспецифичного, серума. Б о р д э¹ следующим образом резюмирует свою теорию иммунитета, вызванного специфическими серумами: «Пассивный иммунитет, по крайней мере отчасти, обязан химическому влиянию на вибрионы двух предсуществующих веществ; одно из них находится в животном организме раньше всякого впрыскивания, а другое — в том серуме, который впрыскивают. Явление это — чисто химическое в том смысле, что может совершаться без всякого вмешательства жизненной реакции или какого бы то ни было нового клеточного выделения: действительно, оно наблюдается в жидкостях, совершенно лишенных клеточных элементов» (стр. 217). Вследствие этих наблюдений думали, что организм остается совершенно безучастным в том случае, когда он подвержен действию предохранительных или противозаразных серумов, и что пример холерного вибриона может служить родом схемы, приложимой вообще к явлениям, относящимся к категории пассивного иммунитета.

Точно так же, как и при изучении иммунитета, вызванного предохранительными прививками микробов или их продуктов, так и в «пассивном иммунитете» видели одно непосредственное химическое действие двух веществ на микробов и старались распространить доказательство этого относительно целого ряда заразных болезней.

Убедившись в том, что кровяной серум у выздоравливающих от тифа, а также и у животных, вакцинированных тифозной палочкой, обнаруживает сильную предохранительную способность относительно морской свинки, П ф е й ф ф е р и К о л л е² захотели составить себе понятие о механизме этого иммунитета.

Они нашли, что в брюшной полости морских свинок, привитых тифозной палочкой одновременно с предохранительной против них сывороткой, микробы почти тотчас теряют свою подвижность. Несколько позже они видоизменяют форму, становятся менее преломляющими свет и распадаются. Вслед-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 193.

² Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXI, стр. 203.

ствие впрыскивания больших доз специфического серума палочки превращаются в зерна, приблизительно, как и при холере. «Однако, — говорят вышеприведенные авторы, — этот способ разрушения, т. е. зернистое перерождение впрыснутых микробов, не происходит с той поразительной правильностью, как при пфейфферовском явлении относительно холерных вибрионов» (стр. 219). В то время как в брюшной жидкости наблюдаются эти изменения, лейкоциты начинают стекаться и поглощать палочки и их обломки. Фагоцитоз, следовательно, принимает несомненное участие в разрушении бактерий.

Однако так как большинство впрыснутых бактерий погибает в жидкости экссудата, то никоим образом нельзя признать фагоцитоз причиной предохранительной способности серума (стр. 220).

Из изложенного нами видно, что уже для тифозного коккобацилла непосредственное влияние жидкостей проявляется значительно менее, чем в примере холерного вибриона. Но даже относительно последнего приходится сделать много ограничений. К невосприимчивости против этого микроба, вызванной серумом иммунизированных животных, приложимы те же правила, как и к невосприимчивости, обязанной предохранительным прививкам вибрионами или их продуктами.

Если бы мы хотели подробно разобрать этот вопрос, то нам пришлось бы почти дословно повторить все сказанное в предыдущих главах.

Ограничимся напоминанием того, что такое почти полное и быстрое превращение, как наблюдаемое вне организма относительно вибрионов, поставленных в соприкосновение со свежим специфическим серумом, или же со смесью этого серума, нагретого до 55—60°, и нового, ненагретого, серума, наблюдается внутри организма только в случаях фаголиза. Пф е й ф ф е р открыл явление, носящее его имя, в брюшной полости и в ней всего лучше можно наблюдать его во время фаголиза белых кровяных шариков.

Вибрионы, смешанные с маленькими дозами специфического серума, который, хотя и может сам по себе остановить

и агглютинировать их, но совершенно неспособен вызвать зернистое перерождение, тотчас подвергаются последнему, если их впрыснуть в брюшную полость новых морских свинок.

В этом случае вибрионы, пропитанные фиксатором специфического серума, подвергаются влиянию микроцитаза перитонеальной жидкости, высвободившегося из поврежденных фагоцитов. Сделанное накануне впрыскивание бульона или физиологической воды в брюшную полость новых морских свинок мешает развитию пфейфферовского явления, несмотря на предохранительный серум, точно так же как и у вакцинированных свинок. В обоих случаях вибрионы не превращаются в зерна под влиянием жидкой части брюшного экссудата, но в большом количестве и с необыкновенной быстротой поглощаются фагоцитами. Г а р н ь е¹ воспроизвел этот опыт относительно тифозного коккобацилла.

Сначала он впрыскивал в брюшную полость молодых морских свинок несколько кубических сантиметров физиологического раствора поваренной соли, свежего бульона или некоторых других жидкостей. На другой день он впрыскивал в то же место тифозных коккобацилл, смешанных с серумом осла, давно предохраняемого против этого микроба. Через несколько минут (от 2 до 4) после этого последнего впрыскивания лейкоциты, фаголиз которых был устранен подготовлением, сделанным накануне, оказываются передолженными коккобациллами. Некоторые из них, как те, которые оставались еще свободными в перитонеальной жидкости, сохраняли свою нормальную форму, в то время как очень большое число этих микробов, поглощенных микрофагами, были уже превращены в зерна. Этот опыт еще раз подтверждает то положение, что вещество, вызывающее зернистое перерождение коккобацилл или вибрионов, есть микроцитаз. При нормальном состоянии фагоцитов он находится внутри микрофагов, но во время фаголиза он отчасти выделяется в окружающую жидкость. В контрольных опытах Г а р н ь е, сделанных с новыми, не подготовленными накануне молодыми свинками, одновременное впрыскивание тифозных коккобацилл и

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 773.

специфического ослиного серума вызывало тот род ослабленного или мало типичного пфейфферовского явления, который был описан в статье Пфейффера и Колле.

Вскоре вслед за открытием пфейфферовского явления мне¹ удалось доказать, что оно не происходит ни в подкожной клетчатке, ни в отеках, вызванных остановкой кровообращения, ни в передней камере глаза животных, когда во все эти области впрыскивают холерных вибрионов, смешанных со специфичным противозаразным серумом. При этих условиях микробы сохраняют свою нормальную форму, остаются живыми и в таком состоянии поглощены лейкоцитами, стекающими к зараженным областям. Клетки эти, привлеченные продуктами вибрионов, не претерпевают никакого фаголиза и беспрепятственно выполняют свою фагоцитарную функцию. Внутри них находят вибрионов, сохранивших удлиненную форму, и таких, которые превращены в зерна. Экссудаты, содержащие эти элементы, дают холерные культуры на питательных средах; это доказывает, что между вибрионами, поглощенными клетками, были и живые. В приведенных примерах не наблюдается разрушения микробов в жидкостях, следовательно, здесь нет непосредственного действия бактерицидного вещества. Заключение внутри фагоцитов, оно может действовать только посредством последних.

Мениль² сделал аналогичные опыты с вибрионом Массая, отличающимся очень сильной ядовитостью, когда его впрыскивают под кожу морским свинкам. Однако, несмотря на такое свойство, микроб этот, привитый вместе с предохранительным серумом новым животным, ведет себя так же, как и холерный вибрион в строгом смысле слова. Одновременно с вибрионами Массая Мениль вводил противозаразный специфический серум в подкожную клетчатку молодых и взрослых морских свинок и молодых кроликов.

Во всех этих случаях он наблюдал те же явления реакции организма. Вибрионы вызывали образование отека на

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 453.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 371.

месте прививки и оставались изолированными в жидкости. Большинство этих микробов теряли подвижность, но некоторые продолжали двигаться. Пфейфферовское явление никогда не воспроизводилось. Иногда наблюдалось известное скучивание микробов, но его нельзя было сравнивать с сильной агглютинацией, наблюдаемой в специфическом серуме *in vitro*. Вибрионы сохраняли способность размножаться, и Мениль мог наблюдать все фазы их деления. Через несколько часов (6—8) после впрыскивания лейкоциты начинали стекаться к месту прививки и тотчас принимались поглощать вибрионов. Фагоцитоз этот все более и более учащался и приводил к полному поглощению микробов. При перенесении в термостат капель экссудата, заключающих вибрионов исключительно внутри фагоцитов, развивались обильные культуры. Лейкоциты погибали вне организма, в то время как вибрионы жили и хорошо развивались при этих условиях. Объем некоторых лейкоцитов утратился, и содержимое их состояло исключительно из тесно скученных вибрионов. Подкожный экссудат, взятый даже через восемь дней после впрыскивания микробов и посеянный на питательных средах, давал еще колонии вибрионов.

Итак, непосредственное действие предохранительного серума на вибрионов было совершенно ничтожно. Оно вызывало остановку подвижности и очень слабое скучивание, но не было в состоянии превратить вибрионы в зерна и разрушить их. Следовательно, даже в группе вибрионов роль пфейфферовского явления очень ограничена. Разрушение вибрионов производится постоянно и окончательно под влиянием специфических серумов не в силу непосредственного действия обоих противобактериальных веществ, но именно посредством фагоцитов. Прежде чем фиксатор, введенный с предохранительным серумом, может вызвать известный результат, чувствительность лейкоцитов должна быть возбуждена, они должны притти к месту прививки, захватить микробов и окружить их цитазом. Только вслед за этими чисто жизненными проявлениями наступает химическая или физико-химическая реакция веществ, принимающих участие в разрушении вибрионов.

Легко понять, что если при этих условиях жизнедеятельность фагоцитов будет замедлена или понижена, то впрыскивание предохранительного серума не будет в состоянии устранить смерть животного. К а н т а к у з е н¹, показавший аналогичное явление относительно морских свинок, привитых против холерного вибриона и его продуктов, выполнил многочисленные опыты относительно действия опиума на новых морских свинок, привитых одновременно вибрионами и специфическим серумом. Прежде чем впрыснуть эту смесь, К а н т а к у з е н наркотизировал своих животных раствором опиума. Значительное большинство таких морских свинок ($\frac{4}{5}$) погибало через один или несколько дней. Зернистое перерождение вибрионов наступало в брюшной полости под влиянием серума, но приход лейкоцитов замедлялся вследствие наркотического действия опиума.

Придя в брюшную полость, они могли еще поглощать зерна, но положительно отказывались захватывать целых вибрионов, всегда достаточно многочисленных в экссудатах. Несмотря на появление множества лейкоцитов, клетки эти были еще слишком слабы, чтобы представить достаточное сопротивление вибрионам. Последние размножались до самой смерти животного. В это время экссудат заключал множество очень подвижных вибрионов. Иногда борьба затягивается. Ослабленные лейкоциты позволяют вибрионам развиваться, но после более или менее продолжительного времени они оправляются и начинают энергично поглощать микробов. Вследствие этого наступает полиый фагоцитоз, но морская свинка, пораженная ядовитыми продуктами вибриона, погибает, несмотря на отсутствие свободных вибрионов в своем теле.

Разбор явлений, наступающих в организме, привитом противовибрионным серумом, показывает, что, несмотря на некоторое непосредственное действие веществ, заключенных в этой жидкости, остается еще целая сумма процессов, в которых главная роль выполняется носителями цитаза, т. е. фагоцитами. И, однако, холерный и подобные ему вибрионы

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 290.

являются еще самыми чувствительными микробами к бактерицидному действию жидкостей. Поэтому понятно, что более устойчивые микробы еще менее подвержены непосредственному влиянию специфических серумов. Мы видели это на примере тифозного коккобацилла, представляющего только ослабленное пфейфферовское явление в фаголизированной брюшной жидкости. Другие представители группы бацилл еще менее подвержены непосредственному действию серумов. Так, в своих исследованиях относительно палочки синего гноя Георгиевский¹ нашел, что новые морские свинки, которым под кожу впрыснут специфический противозаразный серум и которым в брюшную полость привит этот микроб, представляют те же явления, как приведенные нами в VIII главе относительно вакцинированных животных. Ему никогда не удавалось наблюдать ни растворения бактерий в жидкостях организма, ни их полного превращения в зерна вне фагоцитов. Сопротивление, представляемое организмом, всегда было в прямом соотношении с быстротой появления и со степенью фагоцитарной реакции.

Чтобы установить значение каждого из факторов, действующих в предохранении животных, подверженных влиянию специфических серумов, Георгиевский повторил опыты Кантакузена относительно влияния наркотизации тинктурой опиума. Этот алкалоид замедляет выходение кровяных шариков из сосудов, оставляя в то же время за лейкоцитами их осязательную чувствительность и подвижность. Наоборот, гуморальные свойства вовсе не затронуты наркозом. Тем не менее, несмотря на то, что у морских свинок, наркотизированных и привитых противозаразным серумом, непосредственное действие не было устранено, животные постоянно умирали вследствие того, что замедленная и неполная фагоцитарная реакция была недостаточна, чтобы во-время разрушить всех бацилл.

Мениль² изучил действие специфического серума против свиной краснухи на новых животных, которым он прививал этот серум некоторое время до впрыскивания соответ-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 312.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 492.

ствующего микроба. Сыворотка эта имеет как нельзя более очевидное предохранительное действие для мышей, животного вида, наиболее чувствительного к патогенному влиянию этого микроба. У подготовленных таким образом мышей наступает очень полный и быстрый фагоцитоз. До поглощения фагоцитами микробы не обнаруживают никакого видимого изменения; они окрашиваются, как и всегда, равномерно и резко по г р а м о в с к о м у методу и никогда не разбухают. Они вовсе не агглютинируются в теле мышей, в чем можно убедиться на висячих каплях экссудата.

Явление, всего более поражающее наблюдателя, это — очень резко выраженный фагоцитоз, обязанный главным образом деятельностью микробов.

Через несколько часов после впрыскивания клетки эти набиты бациллами, большинство которых более не окрашивается нормальным образом. Эти микробы не претерпевают зернистого перерождения, но подвергаются внутриклеточному пищеварению, заканчивающемуся через несколько дней. Разрушение это быстрее и полнее внутри микробов и медленнее в макрофагах. Капли экссудата мышей, взятые в то время, когда поглощение микробов уже совершилось, вызывают у новых мышей смертельную септицемию. Факт этот доказывает, что, в то время как они были захвачены фагоцитами, бациллы были вполне вирулентными. Заканчивая изложение своих опытов, М е н и л ь заключает, что «действие серума сводится к возбуждению лейкоцитов, особенно многоядерных: они быстрее поглощают и переваривают. Серум, следовательно, есть возбудитель тех клеток, назначение которых защищать организм» (стр. 496).

Бесполезно описывать явления, наблюдаемые у мышей, привитых под кожу и подверженных действию предохранительной сыворотки, так как даже в их брюшной полости не наблюдается ни пфейфферовского явления, ни какого бы то ни было внеклеточного разрушения бацилл. Как было доказано Б о р д э и Ж е н г у ¹, микробы эти, подверженные действию специфического серума, действительно поглощают

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

фиксатор. Это должно несомненно благоприятно влиять на действие цитазов внутри фагоцитов. Но одного этого недостаточно для объяснения предохранительной, противозаразной способности серума. Такое заключение вытекает из опытов, любезно выполненных Ж е н г у по моей просьбе. Он привил мышам бацилл свиной краснухи, смешанных со специфическим серумом, нагретым до 55° и добавленным серумом нормальной морской свинки. Таким образом подготовленные мыши выдерживали заражение, в то время как их свидетели умирали через несколько дней. Удостоверившись этим путем в предохранительном действии серума, Ж е н г у приготовлял те же смеси бацилл свиной краснухи с двумя серумами; но, вместо того чтобы впрыскивать их целиком, он освобождал бацилл от серумов после продолжительного соприкосновения с ними и прививал этих микробов мышам.

Бациллы были пропитаны фиксатором, но, несмотря на это, они убивали мышей почти так же быстро, как и их свидетелей. Следовательно, предохранительное действие специфического серума зависит вовсе не от фиксатора, которым пропитаны микробы. Серум этот должен заключать еще и другое вещество, именно то, которое возбуждает фагоциты.

Разбор так называемого пассивного иммунитета, т. е. невосприимчивости, вызванной у новых животных впрыскиванием противозаразного, специфического серума, показывает нам, что даже тогда, когда непосредственное действие гуморальных веществ очень ограничено, предохранительное влияние тем не менее обнаруживается благодаря возбуждающему действию, вызывающему разрушение микробов, посредством фагоцитарной реакции. Результат, к которому мы пришли, подтверждается рассмотрением явлений, наблюдаемых у животных, подверженных действию противосибиреязвенной сыворотки. М а р ш у ¹ первый познакомил нас в точности с действием на организм кролика серума животных, привитых бактеридиями. Наблюдатель этот видел, что в брюшной полости кроликов, привитых накануне противосибиреязвенной сыворот-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 800.

кой, впрыснутые бактеридии становятся почти тотчас добычей фагоцитов.

Уже две минуты после введения бацилл в брюшную полость громадное большинство их поглощено лейкоцитами, а через 10 минут уже и вовсе нет свободных бактерий.

Не только поглощение, но и разрушение этих микробов происходит с очень большой быстротой, и уже через несколько часов после впрыскивания посеянный на питательные среды брюшной экссудат остается стерильным. Фагоцитарная реакция требует больше времени в подкожной клетчатке, чем в брюшной полости, но тем не менее она производится очень быстро. Так, большинство бактеридий, впрыснутых под кожу уха кролику, предохраненному специфическим серумом, большей частью поглощены уже через полчаса. Через час фагоцитоз вообще уже полный.

В опытах М а р ш у значение роли фагоцитов еще более выступало, когда он каким бы то ни было способом мешал им функционировать. Привитые накануне противосибиреязвенным серумом кролики, которым через 24 часа после этого были впрыснуты бактеридии под кожу уха, окончательно выдерживали заражение при явлениях того обильного фагоцитоза, о котором мы только что упоминали. Однако у других кроликов, таким же образом подготовленных серумом, но привитых на другой день в область кровоизлияния, вызванного легкими ударами по уху, некоторые бактеридии избегали фагоцитов и вызывали сильный отек; они умирали через несколько дней от сибирской язвы. При вскрытии этих животных оказывалось, что бактеридии хотя и не многочисленны, но встречаются во всех органах. Тот же факт вытекает из другого опыта, в котором М а р ш у впрыскивал сибиреязвенную кровь, которая створаживалась под кожей кроликов, подготовленных специфическим серумом. Как мы знаем из изложенного в IV главе, кровяной сгусток притягивает одних макрофагов. Микрофаги стекаются поздно и в небольшом числе. А так как именно эти фагоциты главным образом разрушают бактеридий, то отсутствие их позволяло бактеридиям размножаться и вызывать смертельную сибирскую язву. Кролики же, подготовленные тем же серумом, но

которым впрыскивали сибиреязвенную кровь, разбавленную бульоном (что мешает образованию сгустка), отлично выдерживали заражение благодаря беспрепятственной фагоцитарной реакции.

С к л а в о¹, сделавший многочисленные исследования относительно действия противосибиреязвенного серума, также думает, что последний не имеет непосредственного влияния на бактеридий, а действует через посредство организма. Он предполагает, что серум возбуждает деятельность фагоцитов и усиливает бактерицидное влияние жидкостей. Но так как в состав этого бактерицидного свойства входит и цитаз в качестве вещества, разрушающего микробов, и так как цитаз этот заключен внутри фагоцитов, то легко понять, какую преобладающую роль играют эти клетки.

З о б е р н г е й м² также много занимался вопросом, интересующим нас в настоящее время. В результате своих исследований он пришел к тому выводу, что противосибиреязвенный серум «никоим образом не может влиять на вирус непосредственным действием специфических предохранительных веществ». Для того чтобы серум был действителен, необходимо активное вмешательство организма; иначе непонятно, почему серум, употребленный в той же дозе и против такого же количества бактеридий, предохраняет один вид животных (кролика) и допускает смерть другого вида (морской свинки, мыши). Действительно, когда З о б е р н г е й м пытался применить открытие зернистого перерождения холерных вибрионов к сибирской язве, то он получил одни отрицательные результаты. Он не наблюдал ничего, подобного пфейфферовскому явлению, и вообще бактеридии не претерпевали никакого видимого изменения. З о б е р н г е й м, кроме того, утверждает, что описанный М а р ш у быстрый фагоцитоз под влиянием серума обнаруживается, «повидимому, не при всяких условиях» (стр. 117).

Однако так как его исследования на этот счет производились на морских свинках, которые, несмотря на прививку

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1899, т. XXVI, стр. 428.

² Zeitschrift für Hygiene, 1899, т. XXXI, стр. 110.

специфического серума, в конце концов, все же умирали от сибирской язвы, то понятно, что результаты его не сравнимы с полученными Марш у. Я был свидетелем работы последнего и мог убедиться в достоверности фактов, приведенных в его статье.

Большинство примеров, изученных нами, вполне оправдывает гипотезу возбуждающего действия предохранительных серумов; это предположение было высказано нами по поводу наших исследований невосприимчивости кроликов к коккобацилле из Жентильи¹. В этом первом случае противозаразной невосприимчивости, обязанной серуму, выработанному иммунизированным животным, мы не могли наблюдать сколько-нибудь явно выраженного бактерицидного действия, ни агглютинативного или ослабляющего действия жидкостей. Так как, с другой стороны, серум этот оказался лишенным всякого антитоксического влияния, то было естественно исследовать его действие, найденное ничтожным для микроба или отсутствующим относительно организма того животного, которого хотели предохранить им. Сравнительное исследование хода явлений под кожей уха кроликов, из которых одни были привиты в вены специфическим серумом, в то время как другие служили им свидетелями, тотчас показало громадную разницу между обоими случаями. У свидетелей коккобациллы сейчас же стали размножаться, не встречая никакого препятствия со стороны организма. Наоборот, в экссудате кроликов, привитых серумом, появилось много лейкоцитов, которые стали поглощать микробов. Число последних постепенно все более и более уменьшалось, в то время как количество лейкоцитов все увеличивалось. Фагоцитоз также все учащался. Борьба эта длилась более 24 часов, после чего гнойный экссудат, содержащий множество лейкоцитов, не заключал больше видимых под микроскопом коккобацилл ни вне, ни внутри клеток. Несмотря на это, гной был еще способен вызвать смертельную септицемию у новых кроликов; это вполне доказывает, что он заключал еще некоторых живых и вирулентных микробов. Коккоба-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 308.

циллы еще долго находятся внутри фагоцитов; их присутствие может быть обнаружено прививкой экссудата новым кроликам, причем он вызывает смертельное заболевание. Но, в конце концов, микробы совершенно исчезают. На основании вышесказанных фактов я позволил себе высказать в конце своей статьи следующий вывод: «Из суммы приведенных фактов можно вывести, что предохранение кроликов, не вакцинированных, но привитых серумом, зависит от усиленной деятельности фагоцитарной защиты. Поэтому позволительно высказать предположение, что предохранительный серум в примере «hog-cholega» кроликов действует, стимулируя фагоциты, делая их менее чувствительными к токсинам и возбуждая их к борьбе с бактериями» (стр. 310).

Предположение это вполне оправдывается фактами, наблюдаемыми с тех пор различными учеными. Между другими микробами, против которых удалось добиться быстрой иммунизации серумом, надо упомянуть чумного коккобацилла человека. Очень многочисленные опыты, выполненные на нескольких животных видах, показывают, что противочумный серум также очень значительно усиливает фагоцитарную реакцию.

В группе кокков с интересующей нас точки зрения особенно были изучены стрептококки. Как было уже сказано в другой главе, удалось не только хорошо предохранить несколько животных видов против этого столь опасного микроба, но были получены деятельные серумы, способные вызвать верный иммунитет. Особенно хорошо изучено предохранительное действие марморековского серума, приготовленного в Пастеровском институте. Серум этот получается от лошадей, которым сделаны многочисленные впрыскивания стрептококков разных видов и патогенных для животных и человека.

Деи и¹ в Лувене со своими учениками приготовил несколько других противострептококковых серумов, предохранительное действие которых он изучил на лабораторных животных.

¹ М а р м о р е к, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, т. IX, стр. 593.

Дени в сотрудничестве с Лекле¹ начал с вакцинирования кроликов против стрептококка и изучил механизм добытой невосприимчивости у этих животных. Их исследования были резюмированы в VIII главе. Дени и Лекле думали, что серум предохраненных кроликов действует двояким образом: во-первых, непосредственно мешая размножению стрептококков, а во-вторых, возбуждая деятельность лейкоцитов. Они применили эти результаты к случаям, когда невосприимчивость вызвана у новых кроликов посредством серума вакцинированных; но ученые эти не представляют данных, непосредственно относящихся к этому роду невосприимчивости. Несколько позже Дени² напечатал в сотрудничестве с Маршаном другую статью, в которой он излагает их опыты относительно механизма невосприимчивости кроликов, вызванной впрыскиванием кровяной сыворотки вакцинированных лошадей.

В результате своих опытов они пришли к тому заключению, что «серум лошади, привитой против стрептококка, не обладает в строгом смысле слова бактерицидной способностью к этому микробу; он не действует на него непосредственно, но содержит вещество, делающее фагоцитарную способность лейкоцитов в высшей степени деятельной. Даже в присутствии маленьких количеств этого серума белые кровяные шарики быстро поглощают стрептококков и могут остановить всякое развитие в течение всего того времени, что они сохраняют свои амебоидные движения». «Действие серума на лейкоциты в борьбе со стрептококком принадлежит исключительно лошади, предохраненной против этого микроба. Его не обнаруживает ни серум обыкновенной лошади, ни вакцинированной против дифтерита» (стр. 15).

Против опытов Дени и Маршана можно было бы сделать то же возражение, что и было нами сделано против соответствующих опытов Дени и Лекле. В обоих случаях ученые эти слишком опираются на явления фагоцитоза или на отсутствие их в препаратах вне организма.

¹ La Cellule, 1895; Bulletin de l'Académie royale de Belgique, 1896.

² Bulletin de l'Académie royale de Belgique, 1896.

Между тем при этих условиях фагоцитоз слишком аномален для того, чтобы можно было черпать на основании его точные указания.

Лингелсгейм¹ противопоставил Дени и Маршану тот факт, что в его опытах серум лошади, иммунизированной против стрептококка, оказался слегка бактерицидным. После продолжительного соприкосновения (6—12 часов) со специфическим серумом стрептококки, перенесенные в кровь кролика, представляли задержку развития сравнительно со стрептококками, подверженными влиянию лошадиного антидифтеритного и антитетанического серума. Но сам Лингелсгейм указывает на то, что бактерицидное действие противострептококкового серума было слабо, скоропреходяще и вызывало в организме вмешательство клеточной реакции.

Против исследований Бордэ², выполненных в нашей лаборатории, нельзя сделать тех возражений, которые мы были вправе выразить относительно опытов Дени и Маршана. Бордэ внимательно наблюдал развитие явлений невосприимчивости в организме, подверженном влиянию лошадиного противострептококкового серума. Он начал с исследования свойств этого серума и присоединился к мнению Дени и Маршана касательно отсутствия сколько-нибудь выраженной в нем бактерицидной способности. Стрептококки точно так же хорошо растут в этом серуме, как и в кровяной сыворотке новой лошади. Только в специфическом серуме они образуют значительно более длинные цепочки, чем в новом. Но разница эта замечается в культуре только в первые минуты. Агглютинативная способность противострептококкового серума выражена в слабой степени. Впрыскивание большого количества этого серума новому кролику не вызывает бактерицидной способности в кровяной сыворотке этого животного. «Серум, взятый 24 часа после впрыскивания, служит такой же хорошей средой для культуры, как и кровь

¹ В беринговских *Beiträge zur experimentellen Therapie*, 1900, т. I, стр. 40.

² *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, т. XI, стр. 177.

для введения в нее серума. В обоих микроорганизм размножается быстро и обильно» (стр. 195).

Итак, противострептококковый серум не представляет ничего сравнимого с тем, что так легко получить помощью противовибрионного серума: ничего в нем, даже в слабой степени, не напоминает пфейфферовского явления. Мы в другом месте уже приводили результат Бордэ, по которому стрептококки, развившиеся в специфическом серуме лошади, как оказалось, обладали нормальной, очень сильной вирулентностью.

Антистрептококковый серум, привитый кроликам накануне прививки микробов в брюшную полость, верным образом предохраняет новых кроликов под условием, чтобы микробы не были слишком многочисленны, а количество серума слишком мало. При этих условиях клетки довольно быстро, насколько возможно в этом убедиться, поглощают весь серум. Микробы таким образом не могут развиваться, и животное остается здоровым, в то время как его свидетель, не получивший серума, умирает через короткое время.

Когда увеличивают дозу стрептококков, то, несмотря на предохранительный серум, организм борется усиленнее и продолжительнее, для того чтобы избавиться от этих микробов. Хотя часть их и становится добычей фагоцитов, но их остается достаточно в брюшной полости, для того чтобы сильно размножиться.

Когда количество стрептококков стало довольно значительным, сразу наступает явление, обозначенное Бордэ «фагоцитарным кризисом». В перитонеальном экссудате, ставшем густым, в виде однороднобелого гноя, вдруг происходит быстрейший фагоцитоз. Все стрептококки, кишачие вне клеток, поглощаются лейкоцитами. «Основное условие выздоровления всегда заключается в полном поглощении» (стр. 203). Если последнее совершается не вполне, то кролик может погибнуть, хотя и значительно позже свидетеля.

Перипетии в борьбе между организмом, подверженным влиянию предохранительного серума, и стрептококком напоминают описанное нами в опытах Салимбени над предохраненными лошадьми. У кролика, у которого фагоцитоз

не мог наступить сразу вследствие слишком большого количества микробов, сначала наблюдается стадия свободного развития стрептококков, после чего фагоциты начинают выполнять свою антибактериальную функцию. В этом случае действуют главным образом макрофаги, в то время как микрофаги хотя и присутствуют в довольно большом количестве, но оказываются совершенно недейственными. Но эта первая стадия фагоцитарной реакции недостаточна. За ней следует период, в котором стрептококк, повидимому, берет верх. Много маленьких цепочек, избежавших фагоцитов, размножаются и производят целое новое поколение микробов. Если не происходит новой вспышки фагоцитоза, то животное умирает от инфекции. Но когда предохранительный серум был достаточно силен, то появляется новая армия лейкоцитов, которые берут верх. Фагоцитоз становится полным и не только макрофаги, но и микрофаги пожирают большое количество стрептококков.

Бордэ, хорошо знакомый, благодаря своим прежним исследованиям, с непосредственным действием предохранительного серума на вибрионов, не нашел ничего подобного в борьбе организма, привитого против стрептококка антистрептококковым серумом. Единственное, что он мог подметить, это, что стрептококки, начинающие вновь размножаться в экссудате, бывают меньших размеров, чем нормальные. Сообразно с последними данными, добытыми наукой, приходится допустить, что микроб этот должен проникнуться фиксирующим веществом специфического серума. Но мы уже знаем, что фиксация эта неспособна лишить микробов их вирулентности. Следовательно, в борьбе организма со стрептококком во всяком случае большая доля деятельности выпадает на фагоцитов, возбужденных предохранительным серумом.

Рассмотрев целый ряд случаев невосприимчивости против бактерий, вызванной специфическими серумами, мы уже можем составить себе понятие о механизме этого рода иммунитета. Но, прежде чем притти к обобщению, следует бросить взгляд на один пример этого, так называемого пассивного иммунитета против микроба, принадлежащего к жи-

вотному царству. Такие примеры немногочисленны, так как в большинстве случаев приобретенной невосприимчивости против паразитов из типа простейших серум недействителен и неспособен сообщить иммунитет новым особям. Только против одной трипаномы крыс удалось г-же Рабинович и Кемпнеру¹ предохранить кровяной сывороткой вакцинированных белых крыс. Механизм этого иммунитета был изучен Лавераном и Менилем². Он оказался совершенно подобным тому, который был описан нами в VIII главе относительно невосприимчивости белых крыс, вызванной прививкой живых трипаном. Специфический серум, помню слабой агглютинации, не действует на эти инфузории. Трипаномы, поставленные с ним в соприкосновение, вполне сохраняют свою жизненность и подвижность. Вот почему г-жа Рабинович и Кемпнер высказали предположение, что предохранительное действие серума должно зависеть от его антитоксической способности. Но так как при инфекции крыс трипанозомами токсическая сторона весьма слаба, если совсем не отсутствует, то очень трудно присоединиться к этой точке зрения. Гораздо правдоподобнее, что в этом случае, как и во многих других, серум действует возбуждением фагоцитарной реакции. Лаверан и Мениль убедились, с какой быстротой идет поглощение живых трипаном фагоцитами.

Бросив беглый взгляд на сумму фактов, относящихся к невосприимчивости, вызванной противозаразными или предохранительными серумами, легко убедиться, что их можно подразделить на две главные категории; с одной стороны, наблюдается непосредственное действие этих серумов на микробов, микробицидное действие в строгом смысле, или агглютинативное, или же фиксирующее влияние. С другой стороны, происходит возбуждение фагоцитарной защиты, приводящей к окончательному разрушению микробов. Этот последний фактор общераспространен; даже в том случае,

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXX, стр. 251.

² Laveran, Titres et travaux scientifiques, Paris, 1901, стр. 37; Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, sept.

когда непосредственное влияние всего резче (в случае вибрионов в брюшной полости при фаголизе), его значение очень велико.

Микробы, которые могут быть серьезно повреждены прямым действием специфического серума, очень немногочисленны. Большей частью действие это весьма слабо и требует для своего дополнения содействия фагоцитов. В этом отношении микробы представляют целую гамму, начинающуюся холерным вибрионом, который чувствительнее всех других к действию жидкостей. Кончается эта гамма трипанозомой крыс; непосредственное действие жидкостей не может даже остановить подвижности этой жгутиковой инфузории. Само собой разумеется, что во всех случаях невосприимчивость, вызванная серумом, обязана окончательному разрушению микробов, которое всегда сводится к одному и тому же основному акту: перевариванию цитазами. Но явление это может произойти очень быстро посредством цитазов, заключенных в предохранительных серумах или же высвободившихся из фагоцитов во время фаголиза. Однако, как это и бывает всего чаще, цитазное переваривание может наступить только после целого ряда явлений жизнедеятельности защитительных элементов организма. Так как фактор этот играет столь существенную роль, то легко понять, что нельзя применить название пассивного иммунитета к невосприимчивости, вызванной специфическими серумами. Действие цитазов, необходимое для наступления окончательного результата в этой невосприимчивости, слишком зависит от деятельности клеток, заключающих бактерицидные ферменты. Вот почему, когда фагоциты встречают помеху или задержку в своем функционировании, то организм погибает в борьбе, несмотря на присутствие в нем более чем достаточного количества цитазов. В этом отношении очень верна высказанная Вассерманом¹ мысль относительно прибавления к специфическим серумам новых серумов, богатых цитазами. Впрыскивая предохранительные серумы, бедные цитазами или в которых последние уничтожены нагреванием или

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900, Nr. 18, стр. 285.

употреблением антисептических веществ, или просто временем, можно не получить иммунизирующего действия именно вследствие недейтельности фагоцитов, содержащих цитазы. Если бы одновременно впрыснуть новый серум, богатый совершенно готовыми цитазами, удалось бы, может быть, достигнуть лучшего результата. Мы можем привести здесь аналогичный пример по поводу сибирской язвы крыс. Обладая большим количеством цитаза, очень действительного против бактеридии, организм крысы не умеет воспользоваться им, так как фагоциты, заключающие цитазы, не обнаруживают достаточной деятельности. Но стоит впрыснуть крысе серум того же вида, содержащий известное количество цитаза, высвободившегося во время образования сгустка, чтобы предохранить животное от смертельной сибирской язвы.

В подтверждение своей мысли, по существу справедливой, В а с с е р м а н выполнил опыт, объяснение которого представляется затруднительным. Он впрыскивал морским свинкам предохранительный антитифозный серум в дозе, недостаточной для предохранения их от смертельной инфекции. Вводя одновременно известное количество серума нормального быка, который сам по себе также неспособен устранить смертельный исход, В а с с е р м а н добился некоторой невосприимчивости животных. По мнению этого ученого, последняя обязана цитазу бычьего серума, который присоединяется к фиксатору специфического серума. Соединение этих двух ферментов обуславливает разрушение микробов. Безредка¹ основательно заметил, что кровяная сыворотка нормального быка, помимо цитазов, содержит еще одно вещество, очень сильно агглютинирующее тифозный коккобацилл, и другое, возбуждающее фагоцитарную деятельность. Так как эти два последних вещества выдерживают нагревание до 55—60°, то Безредка думает, что с нормальным бычьим серумом, освобожденным от его цитазов помощью этих температур, можно получить тот же результат, как с тем же, ненагретым, серумом.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 224.

В другом ряде опытов В а с с е р м а н ¹ сам признал предохранительное действие нормального серума, нагретого до 60° и, следовательно, вполне лишенного цитазов. Он прививал в брюшную полость морских свинок несколько раз смертельную дозу тифозного коккобацилла, смешанную с нагретым серумом нормального кролика. Морские свинки отлично выдерживают прививки. Разбирая механизм этой невосприимчивости, Б е з р е д к а (1. с., стр. 229) приписывает ее соединенному действию агглютинина и вещества, возбуждающего фагоцитов. Пример этот еще раз показывает нам, что возбуждающие вещества (стимулины), играющие такую важную роль в невосприимчивости, вызванной серумами, находятся не только в специфических серумах, но и в нормальных сыворотках, нагретых до 55—60° или же в ненагретых вовсе.

Мы уже говорили о предохранительной способности нормальных серумов человека и животных по отношению к холерному вибриону. Теперь нам остается несколько глубже проникнуть в механизм, посредством которого действуют эти серумы. Задача эта легка благодаря существенному исследованию И с а е в а ², выполненному им в лаборатории П ф е й ф ф е р а. Подтвердив наблюдения некоторых других исследователей относительно того, что кровяная сыворотка здорового или пораженного какой-нибудь болезнью человека способна предохранить морскую свинку против холерного вибриона под тем условием, чтобы быть привитой за 24 часа до микробов, И с а е в изучил явления, происходящие в брюшной полости этих животных. Помощью тоненьких стеклянных трубочек время от времени он брал немного брюшной жидкости и наблюдал ее или в висячих каплях, или на окрашенных препаратах. Через некоторое время после впрыскивания жидкость эта становилась все богаче и богаче лейкоцитами, захватывающими вибрионы и разрушающими их внутри себя.

Чтобы получить такое предохранительное действие, надо привить от 0,1 до 5 см³ человеческой кровяной сыворотки.

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1901, Nr. 1, стр. 4.

² Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVI, стр. 287.

Такими дозами можно не только помешать заражению морской свинки холерным вибрионом, но также и помешать смертельной инфекции, вызываемой другими вибрионами.

Так, предохранительное действие нормального человеческого серума имеет общий, а не специфический характер, какой наблюдается в иммунитете, вызванном серумами вакцинированных животных или человека, перенесшего холеру.

Ф у н к¹ вскоре подтвердил этот результат на тифозном коккобацилле. Он наблюдал, что серум нормальной лошади, введенный в брюшную полость морской свинки в виде предохранительной прививки в дозе 0,5 см³, предохраняет это животное от смертельного заражения. Тот же результат был получен с человеческой кровяной сывороткой П ф е й ф ф е р о м и К о л л е, Ш а н т е м е с с о м и В и д а л е м. П ф е й ф ф е р и Ф у н к настаивают на неспецифическом характере действия нормальных предохранительных серумов. Что же касается механизма этого действия, то Ф у н к следующим образом резюмирует его: «Специфический серум приводит к быстрому растворению бацилл; нормальный же серум имеет гораздо более ограниченное действие. Если доза его очень велика и если животное выдерживает заражение, то явления внеклеточного разрушения редко наблюдаются и, повидимому, именно в этом случае особенно существенна роль фагоцитоза, т. е. внутриклеточного разрушения бактерий» (стр. 70).

В а с с е р м а н убедился в предохранительном действии нормального серума по отношению к экспериментальной болезни, вызванной стафилококком. Действие это, хотя и не вполне общераспространенное, однако очень часто встречается.

На основании сравнительных исследований по этому поводу В а с с е р м а н² пришел к тому выводу, что «серум чуждого животного вида значительно увеличивает сопротивляемость, между тем как серум того же вида вызывает несравненно менее резкое действие».

¹ La sérothérapie de la fièvre typhoïde. Bruxelles, 1896, стр. 69.

² Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 199.

Так как в этих нормальных серумах речь идет главным образом о возбуждении фагоцитов, то легко понять, что серум того же организма или того же вида не в состоянии вызвать такого энергичного действия, как серум чуждого вида. Так как эти нормальные серумы, помимо способности возбуждать фагоцитов, часто еще обладают свойством агглютинировать и останавливать подвижность некоторых микробов, то может представиться затруднительным определить их роль. Ввиду этого следует рассмотреть предохранительное действие жидкостей, менее сложных, чем кровяные сыворотки.

Исаяев показал в уже приведенной нами работе, что не только нормальные серумы, но целый ряд жидкостей, как моча, бульон и др., также способны обнаруживать предохранительное действие против заражения микробами. Жидкости эти должны быть впрыснуты приблизительно за 24 часа до прививки бактерий. Лучший способ заключается в том, чтобы привить их непосредственно в брюшную полость; после этого животное приобретает невосприимчивость против несомненно смертельных доз холерного вибриона. Функ проверил тот же факт по отношению к заражению тифозным коккобациллом, и Бордэ подтвердил его относительно стрептококка. Впрыскивание пептонизированного бульона в брюшную полость новых морских свинок накануне прививки двойной смертельной дозы стрептококка производит предохранительное действие и предупреждает животное от смерти. Бульон этот не оказывает ни бактерицидного, ни ослабляющего, ни агглютинативного действия. Он служит хорошей средой для развития стрептококка и не обладает никакой фиксирующей способностью. Он, следовательно, не имеет непосредственного влияния на жизненность или вирулентность микроба, а между тем явно предохранителен.

По исследованиям Исаяева, употребленные им предохранительные вещества должны быть следующим образом распределены по отношению к их действию на холерный вибрион. Мы поставим их в нисходящем порядке по степени их деятельности. Из всех этих веществ самым действительным является туберкулин; затем следуют 2% растворы

нуклеина, нормальный человеческий серум, бульон, моча; всего слабее действует физиологический раствор поваренной соли. Все жидкости мешают вибрионной инфекции, и предохранение ими длится в течение всего нескольких дней; оно действительно против различных бактерий и не имеет, следовательно, никакого специфического характера.

Пфейффер так настаивает на большой разнице между нормальными предохранительными серумами и вышеупомянутыми жидкостями, с одной стороны, и противозаразными специфическими серумами — с другой, что даже предлагает обозначать первую категорию под именем ложного иммунитета (*pseudimmunité*) или ложной сопротивляемости. Мнение это несомненно преувеличенное, так как очень трудно провести резкую границу между обеими группами явлений. Существуют нормальные серумы, 0,1 см³ которых уже достаточно для предохранения животного; с другой стороны, бывают специфические серумы, которые надо употреблять в гораздо большей дозе, для того чтобы получить тот же результат.

Другие предохранительные жидкости, не считая серума, обнаруживают свое действие, только возбуждая усиленную фагоцитарную деятельность.

Вследствие их прививки в брюшную полость новых морских свинок сначала наступает временный фаголиз, вскоре сменяющийся очень значительным притоком лейкоцитов.

Такое положение длится в течение 24 часов и более и уступает место нормальному. Как раз в период наисильнейшего лейкоцитоза в брюшной жидкости обнаруживается самая большая сопротивляемость животного к заразным микробам.

Вибрионы быстро поглощаются фагоцитами, не потерпев никакого предварительного влияния жидкостей. Бордэ сделал то же наблюдение относительно стрептококка, привитого морским свинкам после предварительного впрыскивания пептонизированного бульона.

Мы наблюдали то же явление у морских свинок и у белых крыс, привитых коккобациллом человеческой чумы. Привитые накануне свежеприготовленным пептонизированным

бульоном, животные эти противопоставляют этому микробу гораздо более резкое сопротивление, чем свидетели.

Впрыскивание чумного коккобацилла вызывает сильный фагоцитоз со стороны макрофагов. Клетки эти поглощают множество микробов, которые все переходят через некоторое время внутрь фагоцитов. Когда в этот период берут каплю брюшного экссудата, то в нем находят коккобацилл исключительно внутри клеток (фиг. 43).

Стоит некоторое время сохранить эту каплю вне организма при подходящей температуре, чтобы макрофаги погибли, а микробы развились внутри них. Таким образом получают обильные культуры, переходящие изнутри макрофагов в жидкость экссудата (фиг. 42, 44, 45). Когда животные недостаточно предохранены, то то же явление наблюдается в брюшной полости живого животного. Макрофаги, набитые коккобациллами, лопаются, высвобождая микробов. Последние размножаются в брюшной жидкости, а затем и во всем организме, который вскоре погибает.

Вассерман допускает, что «сопротивление, увеличенное искусственными мерами, есть не что иное, как деятельный и усиленный прилив комплементов (цитазов) к одному месту организма с целью переваривания» (*Zeitschrift f. Hygiene*, т. XXXVII, стр. 199).

Вассерман не объясняет, каким образом происходит этот прилив цитазов. Совершенно согласные на этот счет исследования Исаева, Функа, Бордэ и мои собственные не оставляют сомнения в том, что прилив этот обязан не жидким частям, но исключительно фагоцитам, носителям цитазов. Поэтому несомненно, что в невосприимчивости, вызванной физиологическим раствором, бульоном и некоторыми другими жидкостями, дело сводится к одному усилению фагоцитарной реакции.

В иммунитете, вызванном нормальными или специфическими серумами, тот же возбуждающий фактор также играет самую существенную роль. Но рядом с ним наблюдается, смотря по случаям, более или менее сильное и частое вмешательство цитазов, внесенных извне серумами, приготовленными вне организма или высвободившимися во время фаго-

лиза, а также и действительно гуморальных веществ, как фиксаторы и агглютинины.

Между веществами неспецифическими, но способными вызвать более или менее прочную невосприимчивость, надо упомянуть продукты других микробов, отличных от тех, против которых хотят предохранить организм. Уже Пастер¹ заметил, что когда животному прививают сибиреязвенную палочку, смешанную с другими микробами, которые сами по себе безвредны, то сибирская язва не развивается и животные не заболевают. Позднее Эмери² убедился в том, что рожистый стрептококк играет противодействующую роль относительно бактеридий. Ему удавалось предохранять и даже вылечивать кроликов, привитых сибирской язвой, подвергая их действию стрептококков.

Опыты эти послужили исходной точкой для нескольких работ о предохранении животных против сибирской язвы различными микробами, а также и их продуктами. Павловский³, Ватсон-Чейн⁴ и Бушар⁵ установили, что слабо патогенные и даже сапрофитные бактерии, как коккобацилл *Prodigiosus*, бацилл Фридлендера и живая палочка синего гноя, могли также помешать заражению сибирской язвой. Фрейденрейх⁶ констатировал, что живая палочка синего гноя не только имела сама противодействующее влияние, но что то же действие могло быть достигнуто и стерилизованными культурами этого микроба. Вудгед и Вуд⁷ изучали предохранительное действие этих продуктов у кроликов, привитых вирулентной сибирской язвой. Животные или окончательно выживали, или только значительно переживали свидетелей. Разбирая явления, наблюдаемые при этих условиях, оба автора пришли к тому заключению, что действие стерилизованных культур палочки

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1877, т. LXXXV, стр. 107.

² Archiv für Hygiene, 1887, т. VI, стр. 442.

³ Virchow's Archiv, 1887, т. CVIII, стр. 494.

⁴ London medical record, 1887.

⁵ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1889, т. CVIII, стр. 713.

⁶ Annales de micrographie, 1889, стр. 465.

⁷ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1889, т. CIX, стр. 985.

синего гноя «не непосредственное, а как бы противодействующее действию ядов на ткани или же возбуждающее некоторые ткани и усиливающее функциональную деятельность».

Чтобы более определенно выяснить это противодействующее влияние, я предложил Благовещенскому¹ подробно исследовать явления, происходящие в организме кроликов, привитых палочкой сибирской язвы и подверженных действию стерилизованных культур палочки синего гноя. С первых же шагов исследователь этот напал на непосредственное действие этих культур на жизненность бактеридий. Так, соприкосновения вне организма с сибиреязвенной палочкой уже достаточно, чтобы стеснить ее развитие. При этих условиях пришлось отказаться от расследования роли клеточных элементов кролика во взаимном противодействии обеих бактерий.

Из работы фон Дунгерна², выполненной в моей лаборатории, вытекает, что «сибиреязвенные палочки несколько не ослабевают под влиянием инкапсулированных фридлендеровских бацилл или веществ, заключенных в них».

Микробы эти несколько не стесняют бактеридию ни вне, ни внутри организма. «Если, благодаря влиянию инкапсулированных бактерий Фридлендера, сибиреязвенная инфекция не обобщается, то это зависит от того, что сибиреязвенные палочки поглощены фагоцитами на месте прививки и разрушены внутри клеток» (стр. 183).

В этом влиянии чуждых микробов на те, против которых хотят предохранить организм, дело, следовательно, заключается в чем-то аналогичном с тем, что получается при иммунизировании нормальными серумами или различными другими жидкостями.

В обоих случаях невосприимчивость быстро устанавливается, но она очень кратковременна и сводится к возбуждению сопротивляемости фагоцитов. Можно также наблюдать вмешательство прямого действия, как в примере палочки синего гноя, но оно не необходимо.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 689.

² Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 177.

Когда фагоциты организма находятся в возбужденном состоянии, то животное может обойтись без этого прямого влияния микробов и ограничиться собственными средствами для устранения сибирской язвы.

Работая в том же направлении относительно противодействия между сибиреязвенной палочкой и некоторыми другими микробами, Клейн¹ показал, что для устранения заражения морской свинки экспериментальным холерным перитонитом стоит накануне впрыснуть культуру вибрионов Финклера и Приора или некоторых других бактерий.

Эти опыты Клейна послужили исходной точкой для работы Исаева, приведшей к открытию возбуждающего действия различных жидкостей, впрыснутых в брюшную полость морских свинок.

При этой кратковременной невосприимчивости, вызываемой помощью продуктов, чуждых тому микробу, против которого хотят предохранить животное, самая постоянная, а следовательно, и самая существенная роль принадлежит фагоцитам.

Но только к ней присоединяется более или менее сильное влияние веществ, находящихся в серумах, как микроцитазы и фиксаторы, могущие иметь прямое действие на патогенных микробов.

Во всех до сих пор известных и разобранных случаях необходимо вмешательство живых элементов организма, а потому эту категорию приобретенной невосприимчивости против микробов нельзя признать действительно пассивной.

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1893, т. XIII, стр. 426.

ГЛАВА XI

ЕСТЕСТВЕННАЯ НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ ПРОТИВ ТОКСИНОВ

Примеры естественной невосприимчивости против токсинов. — Невосприимчивость пауков и скорпионов к тетаническому яду. — Невосприимчивость скорпиона к собственному яду. — Противоядная способность крови скорпиона. — Невосприимчивость личинок *Ogrytes* и сверчков к тетаническому яду. — Невосприимчивость и чувствительность лягушек к этому яду. — Естественный иммунитет рептилий к тетаническому яду. Противотетаническое свойство крови кайманов. — Невосприимчивость змей к змеиному яду. — Невосприимчивость курицы к тетаническому яду. — Невосприимчивость ежа к микробным и животным ядам. — Невосприимчивость крысы к дифтеритному яду.

Так как главная задача этой книги заключается в изучении невосприимчивости к заразным болезням, то вопрос сопротивления организма относительно ядов интересует нас, только поскольку сопротивление это касается иммунитета против микробов. Итак, здесь не следует искать трактата об отравлениях в строгом смысле слова, ни об иммунитете против различных ядов. Для этого нам пришлось бы значительно расширить пределы избранной нами задачи и войти в рассмотрение вопросов, для которых мы не имеем никакой компетенции. Наша главная цель будет заключаться в том, чтобы представить читателю свод современных сведений об иммунитете против микробных ядов и установить отношение между этим родом невосприимчивости и иммунитетом к заразным микробам. Но для достижения этого результата нам иногда придется выходить из границ нашей главной про-

граммы и коснуться некоторых задач, относящихся к сопротивлению организма к ядам немикробного происхождения.

Как и против самих микробов, невосприимчивость против токсинов может быть естественной или приобретенной. Так как многие яды известны с незапамятных времен, то были собраны многочисленные данные относительно сопротивляемости к ним организма. Это было сделано еще тогда, когда не имели никакого понятия о невосприимчивости к заразным болезням.

При отравлениях часто этиология гораздо очевиднее и проще, чем при заражении, и это еще одна из причин, почему старинные понятия о невосприимчивости против ядов были гораздо более подвинуты, чем относительно иммунитета против заразных болезней.

В предыдущих главах мы уже приводили несколько примеров естественного иммунитета у низших животных.

Так, мы видели, что инфузории выдерживают яды, очень губительные для множества высших животных, как, например, тетанический, дифтеритный и особенно угриный яды.

Мы также упоминали пример личинок жука-носорога, нечувствительных к сильным дозам токсинов некоторых бактерий; личинки эти в то же время весьма подвержены смертельному заражению очень маленькими дозами тех же бактерий.

Личинки эти, так же как и личинки хруща, однако довольно чувствительны к яду скорпиона. Несколько других видов членистых животных, изученных с точки зрения невосприимчивости против токсинов, обнаружили аналогичные особенности. Так, пауки и скорпионы оказались невосприимчивыми к тетаническому яду. В одном опыте я в два приема впрыскивал по 1 см³ тетанического токсина в брюшную полость конговского (*Mygale*) паука весом в 7,5 г.

Такая доза достаточна, чтобы убить при всех признаках столбняка 1 000 мышей, каждая из которых весит вдвое больше паука.

Паук прожил все время в термостате при 36° в течение двух месяцев, пока длился опыт.

Он не обнаружил даже временных признаков столбнякового сокращения мускулов и никакой перемены в своих привычках или естественных отправлениях.

Тетанический токсин исчез из крови паука, но не было вовсе такого момента, когда бы жидкость эта обнаруживала какое бы то ни было антитоксическое действие против бактериального яда.

Этот случай естественной невосприимчивости никоим образом, следовательно, не зависит от антитоксической способности жидкостей; он является примером невосприимчивости тканей, или, по терминологии фон Беринга, гистогенного иммунитета. Но при неполноте наших современных знаний невозможно определить его внутренний механизм. Если бы мы сказали, что паук невосприимчив к тетаническому яду, потому что его чувствительные элементы лишены рецепторов, способных схватывать гаптоформные группы этого токсина, то это была бы просто гипотеза, которую мы не имеем возможности проверить путем опыта.

Скорпион, столь известный представитель паукообразных с членистым брюшком, так же невосприимчив к тетаническому яду, как и паук (*Mygale*). Алжирские и тунисские скорпионы (*Scorpio afer* et *Androctonus occitanus*) легко переносят дозы этого яда, смертельные для 1 000 и более мышей. Им можно безнаказанно прививать в 5 000 раз больше токсина по отношению к их весу, чем мышам, не вызвав ни малейшего болезненного признака. Скорпионы, так же как и *Mygale*, свободно живут в термостате при 36° и их содержат именно при этих условиях во время опытов с тетаническим ядом. Здесь мы имеем дело с гистогенной невосприимчивостью. Жидкости скорпиона не имеют никакого антитоксического действия. Когда смешивают кровь нормального скорпиона с различными дозами тетанического яда и когда впрыскивают эту смесь мышам, то последние заболевают столбняком и умирают точно так же, как и их свидетели. В некоторых исключительных опытах наблюдалось известное запоздание, но несомненно, что кровь скорпиона вообще неспособна помешать развитию тетануса у животных, чувствительных к этой болезни.

Тетанический яд, привитый скорпионам, недолго остается в их крови. Последняя не вызывает и следа столбняка, когда через несколько дней после прививки яда ее впрыскивают под кожу мышей. Приготовление экстракта различных органов скорпионов, привитых тетаническим токсином, показывает, что одна лишь печень поглощает токсин. Он находится в ней через несколько дней после прививки его и долго остается здесь неизменным.

Экссудат печени скорпионов, вскрытых через месяц и более после впрыскивания токсина в общую полость, вызывает у мышей типичный и смертельный столбняк.

Присутствие тетанического токсина в организме скорпионов не вызывает в нем вовсе образования антитоксинов.

По крайней мере целый ряд опытов, выполненных нами в этом направлении, никогда не дал никаких положительных результатов.

Хотя скорпионы и выдерживали повторные дозы тетанического токсина и безобидно жили при 36°, но кровь их никогда не обнаруживала способности предохранять мышей от смертельного столбняка. А между тем скорпион может обладать антитоксическими свойствами.

Всем известна легенда о мнимом самоубийстве скорпионов. Рассказывают, будто животное это, находясь при условиях неизбежной смерти, укалывает себя кончиком хвоста и лишает себя жизни собственным ядом. Даже описывают простой способ для воспроизведения подобного опыта: для этого надо окружить скорпиона огненным кольцом; животное тогда кидается во все стороны, ища выхода, и, не находя его, лишает себя жизни.

Бёрн¹ в Мадрасе подробно изучил этот вопрос на крупном виде индийского скорпиона и доказал всю неверность этой истории самоубийства, которая являлась бы единственным примером самопроизвольной смерти у животных.

Воспроизводя классический опыт, Бёрн убедился в том, что скорпион, окруженный огнем, подвергается очень высокой температуре. Начиная же с 40°, он ослабевает, а около 50°

¹ Proceedings of the Royal society, 1887, т. XLII, стр. 17.

он впадает в коматозное состояние. С другой стороны, Бёрн доказал, что яд скорпиона, смертельный для больших пауков, насекомых и млекопитающих, безобиден для особей вида, произведшего его.

Мы можем подтвердить все эти наблюдения английского ученого. Занимаясь историей развития скорпиона, я много раз повторял опыт мнимого самоубийства его и никогда не мог добиться положительного результата. С другой стороны, я часто мог убедиться в безвредности скорпионного яда, впрыснутого особям того же вида. Более того, я мог самым точным образом убедиться в том, что кровь скорпиона обладает несомненным антитоксическим свойством. Стоит прибавить 0,1 см³ ее к дозе яда, убивающего мышей через полчаса, для того чтобы мышь, привитая такой смесью, окончательно выжила.

Эта антитоксическая способность одинакова как у *Scorpio afer*, так и у алжирского *Androctonus*. Наоборот, эмульсия печени скорпиона совершенно неспособна помешать смертельному отравлению мышей.

Этот пример антитоксической способности — единственный, найденный мной у беспозвоночных. Следует ли смотреть на него, как на случай естественного, врожденного антитоксического иммунитета или же приобретенного в течение жизни? Этот вопрос нелегко решить опытным путем. Легко можно добыть новорожденных скорпионов и воспитывать их в течение некоторого времени, но количество их крови недостаточно для предохранительной прививки. Скорпионы не миролюбивы и часто вступают в жестокий и смертельный бой между собой, в котором сильнейшие убивают более слабых и высасывают их кровь. Поэтому возможно, что в течение жизни скорпионы предохраняются против своего яда или кишечным путем, или же уколами кончиком своего хвоста.

Было бы очень интересно изучить этот вопрос при хороших условиях, так как он может пролить свет на задачу присхождения антитоксинов с общей точки зрения. Во всяком случае появление антитоксической способности в крови беспозвоночных должно произойти медленно и с трудом, как показывает наша неудача с тетаническим токсином.

Насекомые вообще очень хорошо переносят впрыскивание этого яда. Но так как тетанический токсин (как мы укажем это позже) действует хорошо и в малых дозах только при высоких температурах (около 30°) и так как громадное большинство насекомых нелегко приспособляется к ним, то пришлось выбирать между видами, способными жить при высоких температурах. Всего более подходящей к такого рода наблюдениям оказалась личинка *Oryctes*. Она очень хорошо выживает при 30—36° и при этих условиях гораздо лучше выдерживает заражение грибом *Isaria*, чем при более низких температурах. Ее можно сохранять в течение месяцев в термостате, в стеклянных сосудах, наполненных землей с дубовыми опилками. Впрыскивание громадных количеств очень деятельного тетанического токсина непосредственно в кровь совершенно безвредно для этой личинки. Но, в то время как у паукообразных кровь быстро освобождается от яда, у личинок *Oryctes* она очень долго сохраняет его. Наибольшее количество крови, взятой у личинок, привитых за несколько месяцев перед тем, впрыснутое мышам, вызывает у последних типический столбняк, который убивает их в короткое время.

Однако токсин, в конце концов, исчезает из крови. Некоторое количество его находится в клетках около сердечной сумки и особенно в жировом теле.

Никогда и ни при каких условиях не мог я подметить антитоксического действия крови личинок *Oryctes*. Когда жидкость эта уже не вызывает более столбняка у мышей, она оказывается тем не менее совершенно неспособной помешать отравлению, если ее до впрыскивания смешивают с тетаническим токсином.

Между взрослыми насекомыми кузнечик всего удобнее для исследований тетануса. Полевые кузнечики хорошо выносят высокие температуры — до 30° и выше. Они беспредельно выдерживают впрыскивания тетанического яда, но так же, как и личинки *Oryctes* или паукообразные, они никогда не обнаруживают способности производить тетанический антитоксин.

Беспозвоночные, которых мне удалось изучать, вообще оказались замечательно невосприимчивыми к извест-

ным нам бактериальным ядам, но механизм этой естественной невосприимчивости не мог быть определен вследствие затруднения, встречаемого при исследовании изменений и наблюдений внутри органов. Мысль воспользоваться низшими животными, чтобы облегчить решение задачи происхождения антитоксинов, не могла быть выполненной, потому что все беспозвоночные, служившие для моих опытов, никогда не производили противоядий ни после одного, ни после повторных впрыскиваний токсинов.

Естественная невосприимчивость беспозвоночных к бактериальным ядам, следовательно, не может считаться примером гуморального иммунитета. Ее надо отнести к категории гистогенной невосприимчивости, хотя мы и не в состоянии точно определить роль клеточных элементов в защите организма против этих ядов. Итак, приходится подняться выше по ступеням животного царства, для того чтобы попытаться решить главные вопросы, относящиеся к антитоксической невосприимчивости.

Низшие позвоночные — рыбы — не годятся для этого рода исследований. Наиболее известные бактериальные яды действуют главным образом на теплокровных животных и требуют содействия высоких температур. Рыбы же живут в неволе только при относительно низких температурах и умирают вскоре после перенесения в термостат, регулированный для температуры в 30° и более. Поэтому следует обратиться к амфибиям, которые гораздо легче могут привыкнуть жить при таких температурах. Аксолотли, будучи мексиканского происхождения, уже по своей природе способны выносить сильную жару. Они могут жить очень долго при 30—37°. Но они представляют то неудобство, что очень чувствительны к тетаническому яду, маленькие дозы которого вызывают у них смертельный тетанус.

Всего удобнее для этих исследований зеленая лягушка (*Rana esculenta*). Она довольно легко привыкает к подходящим температурам (30—36°) и обнаруживает по крайней мере известную степень невосприимчивости к нескольким бактериальным токсинам. В одной из предыдущих глав мы уже упомянули, что зеленая лягушка нечувствительна к зна-

чительным количествам дифтеритного яда. Она также выдерживает и тетанический яд, но этот естественный иммунитет связан с особенными условиями. Курмон и Дойон¹ первые обратили внимание на тот факт, что, начиная с 20—25°, зеленые лягушки могут заразиться столбняком. Зимой они невосприимчивы, но становятся чувствительными летом.

Наблюдатели эти убедились с тех пор в том, что лягушки, привитые одинаковой дозой токсина и распределенные на две группы, одна из которых подвергалась температуре приблизительно в 10°, а другая в 30—39°, оставались здоровыми при низких температурах и все заболели столбняком при высоких через пять дней после прививки. Опыт этот был подтвержден несколькими наблюдателями и дал повод к тому заключению, что тетанический яд для обнаружения своего токсического влияния требует содействия довольно высокой температуры. Результат этот должен быть принят только с известным ограничением. Несомненно, что дозы тетанического яда, вызывающие смертельный tetanus у лягушек при высоких температурах, остаются безобидными при низких. Но, усиливая дозу, можно вызвать столбняк у лягушки даже при более низких температурах. Так, Мари² в течение всей зимы мог вызывать столбняк у зеленых и бурых лягушек, живущих в воде при 13 и 18°. Инкубация в этом случае гораздо продолжительнее (иногда она длится до 25 дней), чем у лягушек, содержащихся при более высоких температурах.

Итак, температура есть важный фактор, влияющий на отравление тетаническим ядом и на сопротивление лягушки; но постепенно яд может обнаружить свое специфическое действие даже при сравнительно низких температурах.

Моргенрот³ пытался разобрать механизм сопротивления и чувствительности зеленой лягушки, подверженной

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1893, 11/III и 10/VI; 1898, 26/III. Le tetanos, Paris, 1899, стр. 25.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 597.

³ Archives Internationales de pharmacodynamie et de therapie, 1900, т. VII, стр. 265.

различным температурам. Он показал, что тетанический яд фиксируется на центральной нервной системе даже при низких температурах — около 8° . Но только при этих условиях он не в состоянии вызвать ни малейших признаков столбняка. Но в термостате, нагретом до 32° , лягушки заболевают столбняком после инкубационного периода в несколько дней (2—3). В первые 24 часа этого периода лягушки еще не обнаруживают никаких признаков столбняка, и если их вновь перенести в холодное место, то они окончательно остаются здоровыми.

Но если через не слишком длинное пребывание в холоде животных этих вторично подвергнуть высокой температуре, то они заболевают уже через более короткий инкубационный период. Холод, следовательно, приостановил столбняк даже в такое время, когда токсин уже произвел некоторые скрытые, но стойкие изменения нервной системы.

Лягушки, привитые тетаническим ядом и сохраненные в течение нескольких месяцев на холоду, окончательно отделяются от этого яда. После такого периода времени они больше не заболевают столбняком и тогда, когда их содержат при высокой температуре. Мы могли убедиться в том, что тетанический яд, по крайней мере большей частью, в течение долгого времени остается в крови лягушек, привитых и хранимых при низкой температуре. Небольшое количество этой жидкости, взятой почти два месяца после последнего впрыскивания, вызвало смертельный столбняк у мыши. Хотя и неизвестно, каким путем лягушки освобождаются от столбнячного яда, тем не менее возможно доказать, что в этом случае мы вовсе не имеем дело с производством антитоксина. Моргенрот подтвердил этот результат.

Из всех позвоночных представители класса рептилий имеют наиболее резкий естественный иммунитет к столбняку. Они бесконечно выносят огромные дозы тетанического яда при низких, средних и высоких температурах — безразлично (30 — 37°). Зеленые ящерицы хорошо выносят значительные дозы тетанического токсина. Не заражаясь столбняком, они, однако, очень медленно отделяются от его яда. Так, ящерица, находящаяся при 20° и привитая таким количеством

токсина, который достаточен, чтобы убить 500 мышей, еще через два месяца заключала достаточно яда в своей крови, для того чтобы 0,1 см³ ее вызывал у мыши смертельный столбняк.

Черепахи представляют аналогичный случай. Болотные черепахи, *Emys orbicularis*, выносят очень большие количества тетанического яда, впрыснутого в подкожную клетчатку как при низких, так и при высоких температурах, при 30° и выше (36—37°). Через короткое время токсин переходит в кровь и долгое время остается локализованным в ней. Кровь черепахи, находившейся в лабораторном аквариуме, вызывала столбняк у мыши еще через четыре месяца после впрыскивания яда в брюшную полость. У другой черепахи, жившей в термостате при 36—37°, кровь была еще токсична через два месяца после подкожного впрыскивания тетанического яда в количестве, смертельном для 500 мышей. Я наблюдал у черепах, живущих при 36°, обильные выпоты в брюшную полость, жидкость которой, очень бедная клеточными элементами, вызывала сильнейший столбняк.

Приходится, следовательно, допустить, что токсин сохраняется в кровяной плазме и переходит с ней в транссудат. Разнообразные клетки должны обнаруживать очень резкую отрицательную химиотаксию по отношению к тетаническому яду, для того чтобы он сохранялся так долго в жидкостях. При этих условиях неудивительно, что мне никогда не удавалось наблюдать у черепах ни малейшей антитоксической способности крови. Их столь сильный естественный иммунитет должен зависеть от другой причины.

Кайманы (*Alligator mississippiensis*) также оказались совершенно невосприимчивыми к столбняку как при холоде, так и при высоких температурах. С внешней точки зрения они относятся точно так же, как и черепахи, т. е. после впрыскивания различных, иногда очень больших, доз токсина они не обнаруживают никаких болезненных признаков вообще, ни тетанических в частности. Но внутренние явления, наступающие в их организме, совершенно отличаются от наблюдаемых у черепах. Токсин быстро удаляется из крови, даже когда кайманы находятся при сравнительно низких

температурах (20°). Только при таких условиях температуры кровь, потеряв способность вызывать столбняк, не становится антитоксичной. Наоборот, когда кайманы живут при более высоких температурах (32—37°), то у них очень быстро развивается антитоксическая способность крови. Очень молодые кайманы (весом в 500 г приблизительно) уже могут, хотя довольно медленно, производить антитоксин. Через месяц после первого впрыскивания тетанического токсина их кровь, неспособная вызвать столбняк у мышей, еще не антитоксична. Но после второго месяца она, несомненно, мешает развитию болезни, если ее впрыскивать мышам в смеси со смертельными дозами токсина.

У более старых кайманов антитоксичная способность развивается гораздо скорее, и несколько раз я мог убедиться, к моему великому удивлению, что уже через 24 часа после впрыскивания токсина кровь была явно антитетаничной. Кровь тех же кайманов, испробованная до впрыскивания токсинов, как и кровь новых кайманов вообще, не представляла никаких антитоксических свойств.

В нескольких опытах мы измеряли ректальную температуру наших животных и никогда не наблюдали ни малейшего повышения относительно температуры воды, в которой жили кайманы. Несомненно, что, несмотря на легкость, с которой рептилии эти производят тетаническое противоядие, иммунитет их не зависит от их антитоксической способности. Очевидно, молодые кайманы, так хорошо выдержавшие сразу впрыснутую дозу яда, достаточную, чтобы убить 6 000 мышей, обязаны своей невосприимчивостью другой причине, чем антитоксичности жидкостей, потому что кровь их обнаружила это свойство только через два месяца после прививки.

Эти же рептилии очень невосприимчивы к холерному токсину, который они переносят в больших дозах; против прививок его они реагируют образованием соответствующего антитоксина. Наоборот, они чувствительны к дифтеритному яду, маленькие дозы которого уже достаточны для смертельного отравления их.

Змеи, как и другие рептилии, невосприимчивы к тетаническому яду. Но изучение их естественного иммунитета на-

талкивается на то затруднение, что кровь их по природе своей ядовита для лабораторных животных. Яд этот, аналогичный рыбьему яду угриного серума, сравнивали со змеиным ядом, к которому животные эти в сильной степени невосприимчивы. Не одни лишь ядовитые змеи обладают иммунитетом к собственному яду. Уже Фонтана¹ заметил, что ужи отлично выносят не только укусы виперы, но и подкожное впрыскивание ее яда. Физаликс и Бертран² подтвердили эти данные и установили, что уж безнаказанно выносит дозу змеиного яда, способную убить от 15 до 20 морских свинок.

Добываясь причины этой естественной невосприимчивости, ученые эти пришли к тому заключению, что она зависит от присутствия в крови ядовитых веществ, подобных яду виперы. Те же вещества находятся и в железах верхней губы ужа и, по мнению Физаликса и Бертрана, могут оттуда переходить в кровь путем внутреннего выделения. Кальметт³ убедился в том, что кровь змей, впрыснутая в неядовитых дозах, предохраняет известных млекопитающих против змеиного яда. Физаликс и Бертран наблюдали даже антитоксическое действие, впрыскивая смесь нагретой до 58° змеиной крови со смертельными дозами яда. Пример этот представляет, следовательно, нечто сходное с фактами, приведенными нами относительно скорпиона, с той разницей, однако, что кровь этих паукообразных уже сама по себе антитоксична, в то время как змеиная — становится таковой только после видоизменения, вызванного нагреванием.

Классическим примером невосприимчивости к бактериальным ядам в отряде птиц служит курица, нечувствительная к столбнячному яду. С первых же исследований этого яда его стали прививать очень различным позвоночным и были поражены той легкостью, с которой куры выносят очень большие количества его. Однако, как почти всегда, иммунитет этот оказался неабсолютным. Прививанием огром-

¹ Traité sur le venin de la vipère, Florence, 1781.

² Archives de physiologie, 1894, стр. 423.

³ Le venin des serpents, 1896, стр. 40.

ных доз под кожу или в мускульную ткань кур можно вызвать у них вполне типичный и смертельный столбняк. Но это достигается даже и меньшими дозами, если куры ослаблены холодом.

Еще легче вызвать столбняк у кур, впрыскивая им яд непосредственно в мозг, по способу Ру и Борреля. Так, по наблюдению Беринга¹, прививка одного только миллиграмма токсина в мозг курицы, весящей 1 кг, вызывает у нее верный столбняк.

После сделанного Берингом в сотрудничестве с Китазато столь блестящего и богатого применениями открытия антитоксической способности крови можно было думать, что невосприимчивость к токсинам и, между прочим, естественный иммунитет зависят от свойств жидкостей нейтрализовать токсины. Гипотеза эта была высказана несколько раз; но Вальяр² первый подверг ее контролю опыта, именно по поводу столбняка кур.

Как кровь этих животных, так и их кровяной серум, смешанные в различных — малых, средних и больших — дозах с тетаническим ядом, никогда не были в состоянии помешать чувствительным животным (мыши, морской свинке, кролику) получить столбняк в такой же степени, как и их свидетелям, привитым одним токсином.

Сильное сопротивление курицы столбняку, служащее одним из самых типичных примеров естественного иммунитета к микробному яду, не может, следовательно, объясниться присутствием в жидкостях антитоксина, способного нейтрализовать и обезвредить тетанический яд.

С другой стороны, мы не имеем права поставить это сопротивление исключительно в зависимость от отсутствия соответствующих приемников в чувствительных нервных клетках. Так как курица легко заражается столбняком, когда ей впрыскивают яд непосредственно в мозг или когда ее ослабляют холодом, то очевидно, что чувствительные эле-

¹ Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, 1899, стр. 992.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1891, стр. 462; Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 229.

менты не лишены возможности поглощать и фиксировать яд. Только в обыкновенных случаях, когда курица обнаруживает свою замечательную сопротивляемость к токсину, впрыснутому ей в очень большом количестве под кожу, в мускулы или в брюшную полость, яд этот не достигает чувствительных клеток вследствие того, что он, повидимому, задерживается и обезвреживается по пути, в организме.

Беринг¹ предполагает, что в случаях естественного иммунитета, как рассматриваемый нами теперь, главная причина невосприимчивости зависит от непроницаемости для токсина стенок капиллярных сосудов. Но трудно согласиться с этим мнением в применении к столбняку курицы ввиду того факта, что тетанический яд легко проходит сквозь фильтры и оболочки, и особенно ввиду того, что ослабление курицы холодом делает ее чувствительной к таким дозам токсина, которые безнаказанно выносятся нормальными курами.

Итак, приходится отнести естественный иммунитет курицы к тетаническому яду к категории клеточной невосприимчивости. Как мы сказали выше, токсин этот должен быть задержан по пути, прежде чем он достигнет клеток нервных центров. Но где и как происходит эта благотворная задержка тетанического яда? Уже прошло более 10 лет, как Вальяр показал, что кровь кур, привитых тетаническим токсином, вызывает у чувствительных животных типичный столбняк. Эта способность крови производить его сохраняется ею в течение нескольких дней. Количественное измерение ее показывает, что весь или почти весь тетанический яд, впрыснутый в брюшную полость кур, переходит в кровь и остается нетроутым в ней в течение различного числа дней. С морфологической точки зрения кровь тотчас после прививки токсина представляет более или менее продолжительный гиперлейкоцитоз.

При вскрытии курицы в период, когда кровь ее (вследствие впрыскивания токсина в брюшную полость) становится способной вызывать тетанус, можно убедиться в том, что

¹ Статья «Infektionsschutz und Immunität», Eulenburg's Encyclop. Jahrbücher, 1900, т. IX, стр. 203.

внутренности ее могут произвести столбняк у чувствительных животных, только поскольку они содержат кровь. Одни, богатые ею, красные органы, как селезенка, печень, почки, щитовидная железа и костный мозг, — вызывают столбняк, пока кровь их не была удалена.

Из всех органов одни только половые — яичники и семенные железы — поглощают известное количество впрыснутого токсина. Совсем молодые семенные железы или самые мелкие в яичнике яички, не содержащие еще вовсе следов желтка, будучи привиты мышам, производят у них смертельный столбняк.

Итак, у кур, не чувствительных к тетаническому яду, последний находится в половых железах и в крови. Когда для точного определения места, где яд этот локализируется в крови, измеряют способность производить столбняк цельной кровью сравнительно с этой же способностью асептических экссудатов, вызванных впрыскиванием глютеин-казеина и, следовательно, гораздо более богатых лейкоцитами, то приходят к тому выводу, что экссудаты содержат больше тетанического токсина, чем кровь.

Следует заключить, что яд этот, по крайней мере отчасти, поглощается лейкоцитами. Как в этих элементах, так и в половых железах надо искать факторы, задерживающие токсин и мешающие ему достигнуть нервных центров.

Часто противопоставляют клеточную или гистогенную невосприимчивость химической, не отдавая себе отчета в действительных аналогиях и различиях между обеими. Очевидно, что в обоих случаях организм видоизменяет введенные токсины, и что изменение это есть химический процесс. Но только при клеточной невосприимчивости акту этому предшествуют некоторые биологические явления, как реакция организованных элементов и поглощение болезнетворного вещества. В этом случае невосприимчивость является более сложной, чем в примере, когда токсин нейтрализуется непосредственным действием жидкостей. Но, в конце концов, она всегда сводится к химическому или, быть может, к физико-химическому действию веществ организма на токсические вещества ядов.

У млекопитающих примеры естественной невосприимчивости к некоторым ядам нередки. Скоро будет сто лет, как Окен сделал наблюдение, что особа, желавшая отравить ежа опиумом, синильной кислотой, мышьяком или сулемой, не могла добиться этого благодаря его сильной невосприимчивости к этим ядам.

Гарнак установил, что еж выносит вшестеро большую дозу синеродистого калия, чем та, которая убивает кошку в несколько минут (0,01 г). В опытах Левина¹ еж выдержал впрыскивание растертых шпанских мух в количестве, превосходящем в семь раз дозу, убивающую наверное собаку и также большую, чем смертельная доза для человека. Тот же наблюдатель подтверждает, что необходимо гораздо большее количество алкоголя, чтобы опьянить ежа, чем кролика или даже собаку. Хорват² довольно долго кормил ежей живыми шпанскими мухами. Эти насекомоядные охотно поедали свою ядовитую добычу без всяких признаков заболевания, кроме известной степени исхудания. Когда Левин хотел определить причину этого естественного иммунитета ежа, то он исследовал, антиоксична ли его кровь по отношению к кантаридину. Все его опыты привели к отрицательному результату. Однако трудно в этом вопросе прийти к точному выводу, вследствие того, что кровь и кровяная сыворотка нормальных ежей токсичны для мелких лабораторных животных. Возражение это было высказано Физаликсом и Бертраном по поводу аналогичных опытов Левина относительно невосприимчивости ежа к яду виперы.

Давно уже известно, что ежи охотно едят некоторых рептилий и усиленно охотятся за змеями вообще и виперами в частности. При этом еж избегает быть укушенным, но если, как часто случается, это ему не удастся, то он отлично выдерживает ужаление виперы.

Наблюдение это подтвердилось опытным путем. Физаликс и Бертран³ установили, что сопротивление ежа

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 373.

² Врач, 1897, стр. 964.

³ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1899, стр. 77; Bulletin du Muséum d'histoire naturelle, 1895, т. I, стр. 294.

к яду виперы приблизительно в сорок раз больше, чем у морской свинки, т. е. что еж далеко не обладает абсолютным иммунитетом, но что он тем не менее обнаруживает гораздо более резкую сопротивляемость, чем громадное большинство животных. Л е в и н¹ убедился в том же факте относительно взрослых ежей; что же касается молодых особей, то они, по его мнению, гораздо чувствительнее.

Так, по его словам, молодой еж, укушенный в мордочку виперой, умер после девятидневной болезни. Это наблюдение говорит в пользу того, что невосприимчивость ежа скорее приобретена естественным путем, чем действительно естественна. Охотясь за разными мелкими животными, еж часто имеет случай быть укушенным виперами и может этим путем быть предохранен от их яда. При таких условиях понятно, что кровь этого «насекомоядного» может обнаруживать специфическую антитоксичную способность.

Желая путем прямого опыта убедиться в существовании этой способности, Л е в и н, наоборот, убедился только в том, что кровь ежа бессильна помешать смертельному действию яда виперы на маленьких животных. Но, как и в своих опытах относительно кантаридина, он не имел в виду токсичности, свойственной самой крови. Ф и з а л и к с и Б е р т р а н² со своей стороны изучили этот вопрос и пришли к противоположным результатам, чем Л е в и н. Во-первых, они установили, что кровь нормальных ежей способна отравить и даже убить таких лабораторных животных, как морская свинка. Поэтому совершенно понятно, что и смесь этой жидкости с ядом виперы также не выносится животным. Но стоило нагреть до 58° кровь ежа, чтобы не только обезвредить ее, но даже чтобы она стала обнаруживать антитоксичное свойство по отношению к змеиную яду.

Так, морские свинки, которым впрыснуто в брюшную полость 8 см³ нагретой кровяной сыворотки ежа, были способны тотчас вслед за тем вынести дважды смертельную дозу яда виперы. Ф и з а л и к с и Б е р т р а н заключают из

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 629.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1895, стр. 639.

этого, что «естественная невосприимчивость ежа к яду ви-перы зависит от присутствия в его крови иммунизирующего вещества». Но эти же самые наблюдатели¹ убедились в том, что кровяная сыворотка лошадей и даже морской свинки, несомненно, влияет как противоядие, а между тем животные эти вполне чувствительны к змеинному яду. С другой стороны, необходимость предварительного нагревания крови до 58° лишает этот вывод желательной в таком вопросе точности. Кроме того, большая чувствительность молодых ежей мешает отнести невосприимчивость взрослых особей к категории естественного иммунитета в строгом смысле слова.

Подобные же рассуждения приложимы и к изученному Кальметтом² случаю фараоновой мыши (*Herpestes ichneumon*). По его исследованиям, этот ихневмон Антильских островов мало чувствителен к змеинному яду; он легко переносит значительные дозы последнего относительно своего роста; но невосприимчивость его неполная. Своим успехам в борьбе со змеями он обязан главным образом обыкновенной ловкости. Кровь фараоновых мышей, смешанная со змеиным ядом, бесспорно имеет антитоксическую способность, но последняя слишком слаба для того, чтобы предохранить чувствительных животных от смертельного отравления.

Мы не имеем достаточно данных для выяснения происхождения этой антитоксической способности, но весьма вероятно, что здесь также дело заключается только в относительной невосприимчивости, приобретенной в течение жизни.

Кальметт замечает, что его фараоновы мыши были доставлены из Гваделупы, где не существует ядовитых змей. Можно, следовательно, предположить, что слабая антитоксическая способность крови этих млекопитающих зависит от укусов других змей или таких видов животных, кровь которых обладает некоторой ядовитостью³.

¹ Bulletin du Muséum d'histoire naturelle, 1896, т. II, стр. 100.

² Le venin des serpents, стр. 43.

³ Временная невосприимчивость сурка (среди млекопитающих) к тетаническому яду должна быть отмечена отдельно. По Биллингеру и Деи и цу, сурок нечувствителен к этому яду во время зимней спячки, но,

Мы имеем гораздо больше точных сведений об естественной невосприимчивости некоторых млекопитающих к ядам микробного происхождения. Наилучше исследованный пример, ставший, так сказать, классическим, есть иммунитет крыс к дифтеритному токсину. Со времени открытия этого первого, хорошо изученного бактериального яда, найденного Ру в сотрудничестве с Иерсеном, было доказано, что мыши и крысы безнаказанно выносят значительные количества дифтеритных культур, цельных или лишенных своих продуктов посредством фильтрации. Крыса безнаказанно выносит дозу дифтеритного яда, убивающего нескольких кроликов. Чтобы объяснить эту столь сильную невосприимчивость, думали воспользоваться открытием антитоксического свойства жидкостей. Предположили, что кровь крыс по своей природе была способна нейтрализовать дифтеритный токсин. Но, как и относительно столбняка кур, факты не замедлили опровергнуть такую гипотезу. Куприянов¹ изучил этот вопрос под руководством Леффлера. Изложение его опытов показывает, что кровь серых крыс, очень невосприимчивых к дифтериту, не включает никаких веществ, мешающих губительному влиянию дифтеритного яда на чувствительных животных, а именно на морскую свинку.

Стали искать другого объяснения и остановились на мысли, что невосприимчивость крыс зависит от нечувствительности их живых клеток к дифтеритному яду. Опыты, сделанные Ру и Боррелем², доказали неосновательность этой гипотезы. Невосприимчивость крыс очень велика, когда им впрыскивают дифтеритный токсин под кожу или в брюшную полость. Но слабая доза (0,1 см³) этого яда, введенная непосредственно в мозговое вещество крысы, вызывает у них полный паралич, длящийся несколько дней и ведущий

выйдя из нее, он легко заражается столбняком. Мейер, Галзей и Рансом наблюдали то же над летучими мышами, находящимися в спячке и после нее. В этом примере невосприимчивость зависит от низкой температуры. Таким образом, случай этот подходит к естественной невосприимчивости лягушки против того же токсина.

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1894.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 225.

к смерти животного. Ру и Боррель заключают из этого, что «мозг крысы чувствителен к дифтеритному яду; если же крыса не умирает после впрыскивания больших количеств токсина в ее подкожную клетчатку, то это зависит от того, что яд не достигает мозга».

Аналогичные факты были найдены этими учеными и по отношению к другим примерам естественного иммунитета. Кролик, легко выносящий подкожное впрыскивание 30 см³ солянокислого морфина, умирает от отравления одним миллиграммом этой соли, введенной непосредственно в мозг. В этом примере невосприимчивость также не может быть объяснена ни чувствительностью клеток, ни антитоксической способностью крови (существование ее относительно алкалоидов никогда не могло быть доказано). Невосприимчивость обязана, наоборот, тем факторам, которые задерживают яд по пути и мешают ему достичь нервных центров.

Несмотря на недостаточность наших сведений об естественном иммунитете к растворимым ядам, мы имеем право утверждать, что эта категория фактов входит главным образом в область клеточных явлений. Жидкости животных, представляющих такую невосприимчивость, оказались анитоксичными только в некоторых случаях (скорпион, змеи, еж, фараонова мышь). Кроме того, большинство последних объясняется исключительными причинами, как внутренним выделением ядов, вырабатываемых их железами у змей и скорпионов, или приобретением антитоксической способности в течение жизни вследствие поранений или поглощения ядовитой пищи.

Теория нечувствительности клеток естественно невосприимчивых организмов к токсинам должна быть отброшена, так как она не соглашается с прочно установленными фактами.

Остается, следовательно, предположить, что этот естественный иммунитет главным образом обязан организованным элементам; вмешательство последних преграждает ядам путь к нервным клеткам, всегда очень чувствительным к токсическому действию этих ядов.

ГЛАВА XII

ИСКУССТВЕННАЯ НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ ПРОТИВ ТОКСИНОВ

Привыкание к ядам. — Искусственная невосприимчивость к бактериальным и растительным токсинам и к змеиную яду. — Главные способы иммунизации. — Предохранение посредством токсинов и токсидов. — Предохранение от дифтеритного токсина. — Явления, происходящие во время предохранения против токсинов. — Повышения температуры тела. — Лейкоцитоз. — Развитие антитоксической способности — свойства антитоксинов. — Образ действия антитоксинов. — Действие антитоксинов *in vitro*. — Их действие в организме. — Влияние живых частей на соединение антитоксина с токсином. — Антитоксическое действие неспецифических сывороток, сывороток предохраненных животных и бульонов. — Невосприимчивость к токсинам не находится в прямом отношении к содержанию антитоксина в жидкостях организма. — Усиленная чувствительность организма после повторных впрыскиваний токсинов. — Ослабление чувствительности организма, сделавшегося невосприимчивым к токсинам. — Гипотезы о природе и о происхождении антитоксинов. — Гипотеза о превращении токсинов в антитоксины. — Гипотеза о происхождении антитоксинов от рецепторов, отделившихся от клеток. — Гипотеза о нервном источнике антитоксина против столбняка. — Фиксирование столбнячного яда веществом нервных центров. — Отношение между сапонином и холестерином. — Противомышьяковая сыворотка. — Роль фагоцитов в борьбе организма против ядов. — Вероятное участие фагоцитов в производстве антитоксина.

Между тем как ученые лишь немногим более десяти лет научились искусственными мерами предохранять организм от действия ядов, первобытные народы уже в древние времена обладали способами предотвращать отравление различными веществами. Неоднократное наблюдение случаев, когда дозы ядов, недостаточные для смертельного отравления,

обуславливали невосприимчивость на более или менее долгое время, должно было повести к отысканию искусственных способов для предохранения организма.

Фон Беринг¹ справедливо полагает, что подобные факты должны были быть известны врачам древности и что на них должен был основываться Гиппократ, утверждавший, что причина, производящая болезнь, в то же время способна и предотвращать от нее.

Плиний сообщает, что Митридат Понта-Эвксинского обладал средством предохранения от многих ядов посредством особого приучения к ним и, между прочим, при помощи крови уток, которых он кормил ядами.

Приучение лошадей и горных жителей Штирии к мышьяку и привычка столь многих морфиноманов наших дней к морфию суть факты общеизвестные. Люди, привыкшие к морфию, могут ежедневно потреблять по несколько смертельных доз этого вещества. В некоторых случаях это количество может доходить до двух и даже трех граммов в день.

Человек может привыкнуть к ядам самого разнообразного химического состава, каковы мышьяк, алкоголь, морфий, никотин и др. Даже в то время, когда в науке накопилось большое количество данных о невосприимчивости, приобретенной против микробов, еще ничего не было известно о механизме привыкания к бактериальным ядам и о предохранении против них. Открытие Шаррэнна и Гамалеи, что животные, вакцинированные против микробов, столь же чувствительны к их ядовитым продуктам, как и непродохранные, подало повод Бушару² (в лаборатории которого была сделана эта работа) высказать, что предположение о привыкании клеток к бактериальным ядам должно быть окончательно покинуто. Он развил эту мысль на Международном съезде в Берлине в 1890 г. и выразил ее в следующей форме: «Впрыскивая нормальному животному и пред-

¹ Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, Berlin—Wien, 1899, стр. 982.

² Essai d'une théorie de l'Infection, Berlin, 1890, и Les microbes pathogènes, Paris, 1892, стр. 33.

охраненному того же вида растворимые продукты микроба, который служил для предохранительных прививок, достаточно взять одинаковую дозу яда, для того чтобы одновременно убить обоих животных. Не стоит после этого говорить о приучении лейкоцитов и о привыкании нервных клеток к бактериальным ядам, иначе мы впадем в чистую риторику». В это время только что начали добывать точные сведения о ядах, производимых микробами. В течение длинного периода их искали среди птомаинов, т. е. стойких веществ, близких к алкалоидам. Но, следуя по этому пути, наука все более и более заблуждалась. Лишь только со времени классических работ Ру и Иерсена¹ о дифтеритном токсине, напечатанных в 1888 и 1889 гг., выяснилась настоящая природа бактериальных ядов. Оказалось, что, вместо того чтобы принадлежать к группе птомаинов, они должны быть отнесены к числу растворимых ферментов, т. е. веществ неопределенного химического состава, близких к белковым и столь же непрочных. Методы, употребленные Ру и Иерсеном в их исследованиях дифтеритного яда, позволили вскоре затем другим ученым открыть сходные токсины у нескольких других видов бактерий. Кнуд-Фаберу², Бригеру и Френкелю³ удалось получить яд столбнячной палочки, способный вызвать у животных тетанические судороги, столь же типичные, как и те, которые обуславливаются самим микробом столбняка.

Эти работы проложили новый путь в микробиологии и позволили в первый раз научным образом подойти к вопросу о невосприимчивости, приобретенной по отношению к бактериальным ядам. Спустя лишь несколько месяцев после того, как Бушар провозгласил свою теорию на Берлинском конгрессе, появились, на расстоянии нескольких дней друг от друга, первые работы, доказавшие возможность предохранить искусственным путем лабораторных животных от дифтеритного и столбнячного токсинов. Тотчас же после открытия

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1888, т. II, стр. 629; 1889, т. III, стр. 273.

² Berliner klinische Wochenschrift, 1890.

³ Ibid, 1890, № 11.

этих ядов ученые начали предохранять от них различных животных, но сразу они наткнулись на очень большие препятствия, так как животные, в конце концов, худели и умирали от впрыскивания восходящих доз токсинов. Тогда К. Френкелю¹ пришла мысль ослаблять ядовитое действие дифтеритного яда помощью нагревания до 60°. Независимо от него ф. Беринг и Китазато² стали ослаблять столбнячный и дифтеритный яды действием химических веществ и главным образом трихлористым иодом. Животные, выдержавшие ослабленные такой обработкой токсины, оказались способными выносить и неослабленные яды, впрыскиваемые во все более и более крупных дозах. Посредством таких приемов удалось сообщить животным несомненную и прочную невосприимчивость против бактериальных ядов.

Выработка способов предохранения против бактериальных токсинов тотчас же повлекла за собой открытие антитоксической способности крови животных, получивших искусственную невосприимчивость против этих ядов. Всеми признано и оценено огромное значение этого великого открытия, сделанного ф. Берингом при содействии Китазато. Оно проложило новый путь к науке, оказавшийся плодотворным во многих отношениях. Эрлих³ применил его к предохранению животных от растительных ядов: рицин, абрин и робин, что дало ему возможность выработать точные способы иммунизации и добыть очень важные результаты относительно невосприимчивости против токсинов вообще. Он в то же время доказал, что животные, предохраненные от этих растительных ядов, уже по своей природе близких к микробным токсинам, получают резко выраженную антитоксическую способность крови.

Несколько лет спустя открытие антитоксинов могло быть распространено на змеиный яд — выделение животного организма, представляющее сходный химический состав с бактериальными токсинами и с растительными ядами, иссле-

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1890, Nr. 48.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1890, Nr. 49.

³ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1891, стр. 976 и 1218.

дованными Эрлихом. Физаликс и Бертран¹ и Кальметт², независимо друг от друга, выработали способы предохранения против змеяного яда и доказали существование антитоксической способности крови у иммунизированных животных.

Исследования, которые мы перечислили вскользь, легли в основу современных знаний об искусственной невосприимчивости против токсинов.

Было бы очень интересно узнать, могут ли также и низшие животные быть вакцинированы против ядовитых веществ, по отношению к которым они более или менее чувствительны. К сожалению, эта задача наталкивает, при ее изучении, на очень большие препятствия. Мы неоднократно пытались ее разрешить при помощи различных приемов. Имея в виду, что речные раки чувствительны к змеяному яду и к ихтиотоксину угриной крови, мы старались предохранить их от этих ядов. Полученные результаты оказались, однако, столь непостоянными и даже противоречивыми, что мы не решились извлечь из них никакого определенного вывода.

Даже низшие позвоночные поддаются лишь с очень большим трудом предохранению от ядов. В моей лаборатории делались попытки иммунизировать лягушек против столбнячного яда, но всегда безуспешно. Кальметт и Делеард³ получили более определенные результаты с абрином. Лягушки, мало чувствительные к этому растительному токсину и далеко не обладающие по отношению к нему естественной невосприимчивостью, могли быть предохранены против доз абрина, смертельных для непрехохраненных лягушек. Но при этом упомянутые исследователи должны были пускать в дело величайшую осторожность и делать впрыскивания яда не иначе, как через значительные промежутки времени. Кровь предохраненных ими лягушек не только не оказалась антитоксичной против абрина, впрыснутого мышам, но сохранила даже достаточное количество

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1894, стр. 111.

² Ibid., стр. 120, 204.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 683.

этого яда, чтобы причинить этим грызунам смертельное отравление. Этот опыт говорит, конечно, против предположения, что приобретенная невосприимчивость лягушек зависит от развития в их жидкостях специфической антитоксической способности; но он не в состоянии разрешить вопроса окончательно образом, так как всегда можно возразить, что кровь, ядовитая для мышей, могла бы быть, наоборот, антитоксической для лягушек, но что количество этого антитоксина недостаточно для нейтрализации всего абрина, присутствующего в крови. Необходимо поэтому предпринять новые исследования в этом направлении.

Даже у высших позвоночных часто встречаются очень большие затруднения при предохранении их против различных токсинов. Особенно трудно получить искусственную невосприимчивость у маленьких млекопитающих, обнаруживающих большую чувствительность к этим ядам. Как показали В а л ь я р и ф. Б е р и н г, их можно предохранить при помощи постепенно возрастающих доз неизменных токсинов, но этот способ требует очень продолжительного времени и нередко весьма рискован, что делает его очень непригодным для практического применения. Яды, которые действуют через посредство пищеварительных путей, могут быть легче употреблены для предохранения, как это было показано Э р л и х о м. Этот ученый оказался вынужденным покинуть предохранение мышей помощью подкожного впрыскивания рицина вследствие изъязвлений, развивавшихся на месте прививки. Вследствие этого он прибегнул к вакцинации через пищеварительные органы — способ, давший хорошие результаты не только для рицина, но также и для абрина. К сожалению, этот метод может быть употреблен с пользой лишь для небольшого количества ядов.

Можно также предохранять млекопитающих, даже грызунов, употребляемых в лабораториях, каковы кролики и морские свинки, при помощи малых доз неизмененного змеиного яда, но этот способ очень труден и должен быть употребляем не иначе, как с величайшей осторожностью. Нужно начинать с очень малых доз, впрыскивать их в течение продолжительного времени и увеличивать количество яда не иначе, как с

чрезвычайной постепенностью, К а л ь м е т т¹ изменил этот способ посредством введения под кожу кусочков мела, пропитанного малыми количествами змеиного яда и окруженного слоем коллодия. При этих условиях яд просачивается очень медленно и в то же время непрерывно через коллодийную перепонку.

Крупные млекопитающие, как бараны, быки, лошади, могут быть с меньшим трудом предохраняемы против неизменных токсинов, но и в этом случае нужно поступать с большой осторожностью. С а л о м о н с е н и М а д с е н² описали подробно историю лошади, которую они иммунизировали помощью дифтеритного яда. Кобыле весом в 665 кг они вначале могли впрыснуть лишь 1 см³ этого токсина, количества которого увеличивались лишь крайне постепенно.

Ввиду всех этих трудностей, встречаемых при иммунизации токсинами неизменными, в настоящее время дело иммунизации животных ведется совершенно иначе, все равно, преследуются ли при изготовлении антитоксинов цели научные или промышленные. Начинают иммунизировать животных токсинами, ослабленными нагреванием или химическими реактивами. Дифтеритный и тетанический токсины, имеющие наиболее широкое применение в деле серотерапии, подвергаются обыкновенно предварительному нагреванию до известной температуры. Впервые этот метод был употреблен Ф р е н к е л е м³ при иммунизации против дифтерии, затем В а л ь я р о м⁴ против столбняка.

Метод этот заключается в том, что животному вводятся массивные дозы фильтрованных культур, которые были предварительно нагреты при температурах, прогрессивно уменьшающихся, при 60°, затем при 55° и под конец при 50°, после чего впрыскивают негретые фильтрованные культуры, сохранившие свою токсичность, в дозах, все более и более возрастающих. Описанный нами только что метод весьма удобен при иммунизации небольших животных; когда приходится иметь

¹ Le venin des serpents, Paris, 1896, стр. 54.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 316.

³ Berliner klinische Wochenschrift, 1890, Nr. 48.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 225.

дело с крупными млекопитающими, метод этот значительно упрощается: в продолжение некоторого времени вводятся животному токсины, нагретые до 60°, и затем их замещают токсинами, не подвергшимися предварительной обработке.

Физаликс и Бертран¹ воспользовались аналогичным методом при иммунизации морских свинок против змеяного яда. Этот яд значительно труднее ослабляется нагреванием, чем токсины дифтеритный и тетанический, и поэтому его пришлось нагреть при 80°, чтобы сделать его безвредным для лабораторных животных. Обработанный таким образом змеиный яд сообщает животным иммунитет, но иногда даже при указанной температуре он не теряет окончательно своей токсичности и может вызвать у небольших животных расстройства, оканчивающиеся смертью. Ввиду этого Кальметт, заготавливающий противозмеиную сыворотку в больших количествах, предпочитает начинать иммунизацию животных таким змеиным ядом, который был подвергнут предварительно обработке химическими продуктами.

Беринг и Китагато² первые употребили треххлористый иод для вакцинации животных против токсинов столбнячного и дифтеритного. Вначале они впрыскивали треххлористый иод перед тем, как ввести токсины; впоследствии они стали вводить животному смесь этих двух тел, приготовленную *in vitro*. Ру предложил более простой способ, который в то же время более надежен и легче применим на практике, почему ему теперь повсюду и отдают предпочтение перед другими. Способ этот заключается в том, что токсины тетанический и дифтеритный смешиваются с жидкостью Люголя (раствор иода в иодистом калии). В малых дозах иод нейтрализует или ослабляет действие токсинов, и вместе с тем сам он легко переносится даже небольшими животными. Увеличивая мало-помалу количество введенной смеси и уменьшая в последней количество иода, можно легко достигнуть иммунизации животных весьма чувствительных и ввести значи-

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1894, 5 février; Comptes-rendus de la Société de biologie, 1894, 10 février.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1890, стр. 1145, 1245.

тельные количества чистого токсина. Таким именно способом и удастся иммунизировать свинок против весьма сильно действующего тетанического токсина; этим же способом пользуются, когда желают приготовить лошадей к получению неизменных токсинов. В продолжение некоторого времени, смотря по чувствительности лошади, последней впрыскиваются токсины в смеси с люголевской жидкостью. Когда лошадь достигла известной степени резистентности, ей можно безнаказанно ввести все более и более возрастающие дозы чистого токсина, на этот раз неизмененного.

Для иммунизации млекопитающих (свинки, кролики, собаки, лошади) против змеиного яда К а л ь м е т т также прибегает к яду, измененному под влиянием химических реагентов, но он поступает несколько иначе, чем нами только что было указано. В продолжение нескольких недель он впрыскивает животным возрастающие дозы яда, к которому он прибавляет все меньшие и меньшие количества хлорноватистой извести в растворе 1 : 60. Получив обработанный таким образом змеиный яд, животные делаются способными выносить впрыскивания чистого змеиного яда в дозах, все более и более возрастающих.

В последнее время пробовали иммунизировать лошадей против микробных токсинов и особенно против дифтеритного токсина, впрыскивая смесь токсина и соответствующего антитоксина или же впрыскивая сначала одно из этих веществ, а вслед за ним другое. Б а б е ш¹ первый высказался в пользу употребления этой смеси как лучшего способа для получения прочного и продолжительного иммунитета. Вслед за ним другие ученые, между которыми я упомяну П а в л о в с к о г о и М а к с у т о в а², П а л м и р с к о г о и особенно Н и к а н о р о в а³, занялись изучением этого вопроса и получили результаты весьма благоприятные. Ф о н Б е р и н г⁴ находит

¹ Bulletin de l'Académie de médecine, Paris, 1895, т. XXXIV, стр. 216.

² Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXI, стр. 485.

³ О приготовлении противодифтеритной сыворотки, С.-Петербург, 1897.

⁴ Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, стр. 1093.

этот способ полезным в некоторых случаях. Так, для вакцинации свинок против тетанического токсина он советует впрыскивать им смесь антитоксина с избытком токсина неусредненного. В этом случае ему легко удастся иммунизировать этих животных, в то время как другие способы иммунизации оказываются бессильными. Тем не менее этот способ не применяется в обычной практике иммунизации, и Р у, испытавший его несколько раз, считает его неудовлетворительным.

Этот способ иммунизации с помощью смесей токсина и антитоксина часто обозначают под названием способа иммунизации посредством токсонов. Под этим именем Э р л и х¹ понимает продукт, выработанный дифтеритной палочкой в питательных средах, продукт, менее токсичный и действующий иначе, чем обыкновенный дифтеритный токсин, но в то же время способный нейтрализовать антитоксин. Такое представление о токсинах у Э р л и х а выработалось на основании наблюденного им весьма важного факта, заключающегося в следующем: если к нетоксичной, нейтральной смеси дифтеритного токсина и антитоксина прибавить одну или даже несколько смертельных доз токсина, животное относится к такой смеси индифферентно. Для того чтобы вызвать у такого животного смерть посредством отравления, необходимо иногда прибавить более 20 смертельных доз токсина. Чтобы объяснить это парадоксальное явление, Э р л и х предположил, что в растворенных продуктах дифтеритного бацилла заключаются два яда: настоящий токсин, обладающий весьма сильным сродством к антитоксину, затем токсон, обладающий менее сильным сродством. В том случае, когда к недеятельной смеси продуктов дифтеритного бацилла и антитоксина прибавляется новое количество этих продуктов, вновь прибавленный токсин, благодаря своему большому сродству, замещает токсон в предыдущем соединении. В результате, таким образом, получается то, что в смеси, к которой была прибавлена одна или несколько смертельных доз

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 597.

дифтеритного яда, свободным оказывается только токсон, а весь токсин оказывается связанным антитоксином.

А ввиду того, что токсон сам по себе весьма мало токсичен, животное при впрыскивании его не представляет серьезных расстройств. Мадсен¹ высказался в пользу теории Эрлиха относительно дифтеритного токсона; по его исследованиям это вещество вызывает лишь медленное отравление, не производит ни некрозов, ни выпадения волос, но образует в месте впрыскивания легкие отеки и вызывает поздние параличи. Чувствительные животные могут погибнуть от токсонов, но гораздо позже, чем в случае отравления токсинами.

Ученики Эрлиха расширили понятие о токсонах, перенеся его на другие микробные яды. Так, Мадсен² описал токсон тетанического яда — тетанолизин, по Эрлиху, — который растворяет красные кровяные шарики. Нейссер и Бексберг³ допускают присутствие токсона в яде, вырабатываемом стафилококком.

Эрлих различает в дифтеритном яде также токсониды. В то время как токсон представляет продукт, выработанный самим дифтеритным бациллом, токсониды (протоксониды и синтоксониды) представляют токсин, измененный помимо действия микроба. Токсониды не токсичны и обладают сродством к антитоксину. По гипотезе Эрлиха под влиянием различных факторов молекула токсина может легко потерять свою токсичную группу, способную отравить организм, т. е. группу токсифорную, и в то же время сохранить свою группу гаптофорную, т. е. группу, входящую в соединение с антитоксином. Токсониды представляют таким образом, по Эрлиху, не что иное, как гаптофорную группу дифтеритного токсина. По мнению этого ученого, токсониды способны нейтрализовать антитоксин и вызвать в организме образование этого последнего, оставаясь сами по себе безвредными для животного. В способах иммунизации, предложенных

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1897, т. XXIV, стр. 425.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 568, 801.

³ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXVI, стр. 325.

Ба б е ш е м и вышепоименованными русскими авторами, дело, значит, сводится, по мнению Эрлиха и его учеников, к иммунизации токсоидами.

Токсоны, оказывается, также способны вакцинировать против токсина и токсона и способствовать образованию дифтеритного антитоксина, активного по отношению к этим обоим ядам. Так по крайней мере утверждают М а д с е н¹ и Д р е й е р² в сообщении, сделанном последним на Всемирном медицинском конгрессе в Париже.

Благодаря различным методам, которые мы только что вкратце описали, можно достигнуть настоящей невосприимчивости по отношению ко всевозможным ядам: бактериальным, растительным и змеиным. Напротив того, методы вакцинации, описанные в главе VIII и сообщающие стойкий иммунитет по отношению к микробам, неспособны у животных, таким образом вакцинированных, вызвать иммунитет по отношению к соответствующим токсинам. Животные, отлично иммунизированные против различных микробов и способные выносить без вреда огромные дозы культур, оказывались совершенно неспособными вынести минимальную смертельную дозу яда. Отсюда следовало заключить, что невосприимчивость по отношению к токсинам могла быть достигнута только для некоторых из их представителей. Вот почему попытку ф. Б е р и н г а получить у животных иммунитет по отношению к холерному токсину следует рассматривать как важный шаг вперед. До ф. Б е р и н г а не раз удавалось иммунизировать различных животных, и весьма недурно, против холерного вибриона, но дело именно в том, что эти животные, даже отлично иммунизированные, не в состоянии были противостоять холерному токсину. По совету ф. Б е р и н г а, его ученик Р а н с о м³ предпринял иммунизацию свинок, приняв за исходный материал не микробные культуры,

¹ Comptes rendus du Congrès international de médecine de Paris, Section de bactériologie et de parasitologie, 1901, стр. 40.

² Ibid., стр. 45; Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 250.

³ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1895, Nr. 29.

живые или мертвые, как это часто делалось и до него, а исключительно фильтраты, полученные от культур и освобожденные таким образом от тел вибрионов. С этой целью пришлось приготовить фильтраты настолько токсичные, чтобы они были в состоянии отравить контрольных свинок невакцинированных. Результаты исследований Рансома вполне оправдали его ожидания: его свинки оказались весьма хорошо иммунизированными против холерного яда. Он, однако, ошибся, предположив, что во всех случаях приобретенной невосприимчивости по отношению к коховскому вибриону нужно усматривать в сущности антитоксический иммунитет. Исследования, произведенные в Пастеровском институте¹, подтвердили факты, сообщенные Рансомом, но привели к совершенно иной их интерпретации. Эти исследования показали, что невосприимчивость по отношению к вибрионам ничего общего не имеет с невосприимчивостью по отношению к их токсину и что в данном случае мы имеем дело с двумя сортами приобретенного иммунитета. Вакцинация при помощи тел микробов позволяет животному противостоять против инфекции вибрионами, но нисколько не предохраняет его против токсина. Напротив, животное, получившее иммунитет по отношению к растворенным продуктам, освобожденным от микробов, тем же самым приобретает иммунитет и по отношению к холерному токсину, и по отношению к холерной инфекции. Правда, животное, которому вводятся цельные культуры или даже тела вибрионов, получает вместе с последним и холерный токсин, но при этих условиях этот токсин неспособен вызвать антитоксический иммунитет; присутствие вибрионов является как будто фактором, мешающим проявлению этого иммунитета.

Вскоре после этого А. Вассерман² доказал, что это явление наблюдается также на птоцианическом бацилле. Впрыскивая морским свинкам цельные культуры этого микроба, он последним сообщил иммунитет исключительно по отношению к инфекции, между тем как впрыскивание этих

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 257; Metchnikoff, Roux et Salimbeni, Toxine et antitoxine cholériques.

² Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXII, стр. 312.

самых культур, освобожденных от тел микробов при помощи фильтрации, позволяет животным, таким образом иммунизированным, противостоять одновременно и против пиоцианического токсина, и против перитонита, вызываемого впрыскиванием живых микробов. Этот двойной иммунитет был констатирован у лабораторных животных также по отношению к тифозной палочке и к некоторым другим микробам.

Во время иммунизации животных против токсинов можно наблюдать ряд явлений, более или менее постоянных; в числе последних особенно следует отметить повышение температуры, местную реакцию и изменения, происходящие в соках организма.

Лихорадка составляет общее явление во время вакцинации млекопитающих. После впрыскивания токсинов почти всегда наблюдается гипертермия; ее продолжительность, равно как и интенсивность, бывают весьма различны, и она несколько не влияет на результат вакцинации. Ввиду весьма крупных колебаний, отмеченных в этом отношении, пришлось отказаться от формулировки какой бы то ни было законности.

Местная реакция также весьма часто наблюдается во время вакцинации; на это явление обратил особенно внимание ф. Беринг¹. Совместно со своими сотрудниками этот ученый заметил, что нормальные лошади, которым вводятся под кожу малые или крупные дозы тетанического токсина, не дают экссудата в месте впрыскивания. Совершенно то же наблюдается у лошадей, которые погибают от отравления или же выздоравливают. Напротив того, у лошадей, находящихся в периоде иммунизации и подвергающихся время от времени впрыскиванию возрастающих доз токсина, всегда наблюдается припухлость в месте впрыскивания. Беринг приписывает это различие тому, что живые элементы, способствующие образованию экссудата в подкожной клетчатке, обнаруживают вначале нечувствительность к тетаническому яду, эта чувствительность наступает только во время вакцинации и выражается появлением видимой реакции. Мы полагаем, что это явление с большей

¹ Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, стр. 1052.

вероятностью можно объяснить тем, что отрицательная химиотаксия элементов, принимающих участие в этом воспалительном экссудативном процессе, уступает место химиотаксии положительной. Клетки в самом начале не реагируют вовсе не потому, что они нечувствительны к токсину, а скорее потому, что они слишком чувствительны. Во время их вакцинации они постепенно успевают привыкнуть к яду, что и выражается появлением нормальной воспалительной реакции. Это объяснение гармонирует вполне с тем общеизвестным фактом, что в период вакцинации вообще и в период вакцинации против токсинов в частности в крови наблюдается весьма часто более или менее ясно выраженный гиперлейкоцитоз. Известно, что это явление гиперлейкоцитоза является наиболее резким проявлением положительной химиотаксии лейкоцитов. Правда, по этому вопросу не установилось еще в литературе абсолютного единогласия. Без редка¹ в одной из работ, посвященных этому вопросу, высказывается весьма определенно: «Во время иммунизации козы против дифтеритного токсина у нее всегда наблюдается значительная реакция то в самом начале иммунизации, то в более поздней стадии, а главным образом в первые часы вслед за впрыскиванием» (стр. 322). Никола и Курмон² заявляют в работе, сделанной по тому же вопросу, что «гиперлейкоцитоз не необходим при иммунизации». Между тем, просматривая опыты этих авторов, поставленные на лошадях, иммунизированных против дифтеритного токсина, легко убедиться, что число белых шариков в их наблюдениях часто значительно превышало норму. Кроме того, они несколько раз наблюдали в месте впрыскивания образование опухолей, оканчивающихся нагноением. В этих условиях нет возможности отрицать участия, принимаемого лейкоцитами в деле вакцинации. Спустя некоторое время Никола, Курмон и Пра³ опубликовали новую работу, в которой они старались подтвердить высказанное ими раньше мнение о бесполезности гиперлейкоцитоза при вакцинации против дифтерит-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 318.

² Archives de médecine expérimentale, 1897, т. IX, стр. 770.

³ Journal de physiologie et de pathologie générales, 1900, т. II, стр. 973.

ного яда. Сообщая детали своих опытов, сделанных на разных видах животных, они особенно подчеркивают те условия, при которых им не удалось наблюдать гиперлейкоцитоза. «Начальные дозы были всегда весьма малы, к ним прибавлялась жидкость Люголя, чтобы ослабить их действие; мы увеличивали дозы весьма осторожно, так как это одно из необходимых условий, позволяющих избежать колебаний в числе лейкоцитов и в то же время получить скоро хороший антитоксин» (I., с. стр. 974). Эти особые предосторожности, которые следует принимать, чтобы не наблюдать гиперлейкоцитоза, лучше всего доказывают, что это — явление обычное в периоде вакцинации.

Само собой разумеется, что, впрыскивая весьма малые дозы токсина и производя эти впрыскивания весьма осторожно, можно добиться того, чтобы уменьшить или даже совсем устранить наплыв лейкоцитов; но это несколько не говорит против важной роли, которую играет при вакцинации лейкоцитарная реакция.

Можно только сказать, что в особых условиях, указанных авторами, количество лейкоцитов может быть не особенно сильно увеличено в циркулирующей крови; и когда внимательно читаешь их протоколы опытов, легко убеждаешься в том, что, несмотря на все принятые ими предосторожности, им никак не удавалось устранить гиперлейкоцитоз. И действительно, во всех тех случаях, где им приходилось считать число шариков несколько раз в день, они констатировали ясно выраженное увеличение числа белых шариков. Заметим по этому поводу, что Саломонсен и Мадсен наблюдали у своей лошади, иммунизированной против дифтеритного токсина, частое появление припухлости и даже абсцессы. В большинстве случаев гной был стерильный, из чего с большой вероятностью можно заключить, что белые шарики попали в место впрыскивания в силу действия, оказываемого на них дифтеритным токсином.

Самое важное, без сомнения, явление, наблюдаемое у животных, вакцинированных против токсинов и ядов, заключается в том, что кровь этих животных и все их жидкости вообще приобретают антитоксические свойства.

Это явление было в первый раз констатировано, как известно, ф. Берингом и Китазато¹ в крови кроликов, иммунизированных против столбняка. Смесь крови этих последних или одной только кровяной сыворотки с более нежели смертельной дозой токсина при впрыскивании животным не производила на них никакого вредного действия. В своих первых опытах ф. Беринг и Китазато сохраняли смесь в продолжение 24 часов *in vitro*, прежде чем ее впрыснуть животному. Впоследствии они убедились, что эта предосторожность бесполезна и что можно получить такие же точно хорошие результаты, впрыскивая в одно время и сыворотку от животных иммунизированных, и токсин, все равно, будет ли это впрыскивание сделано в одно место или в разные места животного тела. Это открытие было тотчас же применено авторами при дифтерите, затем оно было подтверждено для дифтеритного и тетанического токсинов целым рядом других ученых.

В течение некоторого времени довольствовались тем, что иммунизировали маленьких лабораторных животных, на которых можно было убедиться, что сыворотка их обладает антитоксическими свойствами. Позднее стали иммунизировать крупных животных, главным образом лошадей, с целью получения в большом количестве противотетанической и противодифтеритной сывороток для терапевтических целей. При производстве этих работ удалось установить некоторые особенности, присущие антитоксическим жидкостям. Сначала задались было целью очистить кровяную сыворотку от всякой ненужной примеси в надежде получить возможно более чистый антитоксин. Но скоро пришлось от этого отказаться, так как получение в чистом виде антитоксина оказалось невозможным. Дело в том, что антитоксин — вещество не кристаллизующееся, химический состав его неизвестен и, кроме того, он неразрывно связан с белковыми веществами сыворотки. Принято рассматривать антитоксины как вещества белкового характера, но доказать это наглядным образом до сих пор не удалось. Так, ф. Беринг², занимавшийся этим

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1890, Nr. 49, стр. 1113.

² Die praktischen Ziele der Blutserumtherapie, Leipzig, 1892, стр. 52.

вопросом совместно с Кнорром, решительно высказывается против белкового характера противотетанического антитоксина. Эти ученые заметили, что если подвергнуть диализу противотетаническую сыворотку, то активное вещество проходит через животную перепонку, а между тем ни одна из характерных реакций на альбумин не дает положительных результатов с диализатом. Правда, этот отрицательный аргумент сам по себе еще не достаточен, чтобы можно было с уверенностью отрицать белковый характер антитоксина. Когда Ненцкий и Зибер¹ попытались получить характерные реакции на белок с пищеварительным соком *Nepenthes* (общезвестное насекомоядное растение), они потерпели неудачу, но достаточно было сконцентрировать сок в пустом пространстве, чтобы тотчас же получить характерные реакции с уксусной кислотой, с железистосинеродистой солью и с реактивом Милона.

Антитоксические вещества сывороток могут быть осаждены вместе с глобулинами, они отличаются довольно значительной резистентностью по отношению к физическим и химическим агентам. В этом отношении они напоминают агглютинины, фиксаторы и преципитины, о которых речь была выше, и резко отличаются от цитазов. Антитоксины выдерживают хорошо температуры, при которых цитазы уничтожаются; их можно ослабить только нагреванием при 60—65° и выше. Антитоксины более устойчивы, чем токсины тетанический и дифтеритный, но они легче поддаются изменениям, чем токсины холерный, пиоцианический и яды. В сухом виде и в отсутствие света и воздуха они сохраняются очень долго, почти не претерпевая изменений. Это свойство очень ценно на практике.

Антитоксины, равно как и фиксаторы и агглютинины, представляют вещества гуморальные в тесном смысле этого слова. Они находятся не только в сыворотке, но и в плазме циркулирующей крови, равно как и в плазме лимфы и экссудатов. Вальар и Ру² наблюдали, что серозная отечная

¹ Zeitschrift für physiologische Chemie, 1901, т. XXXII, стр. 318.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 81.

жидкость, не заключающая форменных элементов, полученная от кроликов, вакцинированных против тетанического токсина, так же антитоксична, как и сама кровь. Даже водянистая влага животного, очень сильно иммунизированного, обладает антитоксическими свойствами, хотя и в более слабой степени. Напротив того, слюнная жидкость и моча обнаруживают весьма слабо выраженные антитоксические свойства даже у животных, гипериммунизированных против тетанического токсина. Молоко довольно богато антитоксином, как это было впервые доказано Эрлихом¹, хотя и менее, чем кровь. По вычислениям Эрлиха и Вассермана², молоко содержит от пятнадцати до тридцати раз меньше дифтеритного антитоксина, чем кровь того же самого животного. Гной всегда обнаруживал менее сильно выраженные антитоксические свойства, чем кровь и кровяная сыворотка. На основании данных Ру и Вальара³ (1. с., стр. 82) гной кроликов, вакцинированных против тетанического токсина, от шести до восьми раз менее антитоксичен, чем кровяная сыворотка. У противодифтеритной лошади Саломонсена и Мадсена осадок гнойных клеток оказался почти вдвое менее антитоксичен, чем кровь.

Животные могут не быть чувствительны к данному яду и тем не менее быть в состоянии вырабатывать антитоксины; этот факт наблюдался для токсинов дифтеритного и тетанического. Так, Вальар⁴ установил, что курица, обладающая естественной невосприимчивостью к столбняку, после одного или нескольких впрыскиваний тетанического токсина дает сыворотку с ясно выраженными противотетаническими свойствами. Вальар заметил также, что яичный белок таких кур несколько не антитоксичен, в то время как жидкости их организма обладают антитоксическими свойствами. Антитоксин относится, очевидно, в данном случае иначе, чем это наблюдается для молока млекопитающих. С другой стороны,

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1892, т. XII, стр. 183.

² Ibid., 1894, т. XVIII, стр. 248.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 324.

⁴ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1891, стр. 462; Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 229.

Клемперер¹ наблюдал, что желток яйца кур, которым делались впрыскивания тетанического токсина, приобретает через некоторое время резко выраженные антитоксические свойства.

Антитоксины, присутствие которых констатируется главным образом в жидкостях организма и только в слабой степени в клетках, действуют на токсины. Но каков характер этого действия? Вопрос этот весьма важен с точки зрения учения приобретенной невосприимчивости против токсинов вообще, и он был предметом многочисленных исследований. В первой своей работе, сделанной совместно с Китазато, ф. Беринг (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1890, стр. 1113) высказывается по этому вопросу следующим образом: «Кровь кролика, иммунизированного против столбняка, обладает способностью уничтожить тетанический токсин». Эта идея об уничтожении токсина должна была, естественно, первая явиться в голову, и она тотчас же была принята большинством ученых. Но с тех пор в литературе накопилось много фактов, которые не согласуются с представлением об уничтожении токсинов антитоксинами. Тиццони² первый обратил внимание на то, что явления, наблюдаемые у животных, иммунизируемых тетаническим токсином и антитоксином, находятся в противоречии с теорией уничтожения. Независимо от него, Бухнер³, опираясь на наблюдаемые им факты, высказался в пользу того предположения, что антитоксин не действует непосредственно на токсин, а действует исключительно на живые клетки организма, предохраняя их таким образом от интоксикации. В числе аргументов, приводимых в пользу этого взгляда, Бухнер главным образом ссылается на то, что смесь тетанического токсина и противотетанической сыворотки производит различный эффект на животных разных видов. Известно, что морские свинки более чувствительны к тетанусу, чем мыши. Чтобы вызвать смертельное отравление тетаническим токсином, абсолютное

¹ Archiv für experimentelle Pathologie, 1893, т. XXI, стр. 371.

² Berliner klinische Wochenschrift, 1893, стр. 1266.

³ Münchener medizinische Wochenschrift, 1893, стр. 480.

количество последнего должно быть больше, чем это нужно для мыши. Но если принять во внимание разницу в весе этих животных, то условия совершенно меняются. Так, чтобы убить тетаническим ядом свинку, весящую в двадцать раз больше мыши, достаточно впрыснуть этой свинке дозу, не превышающую во всяком случае десятикратную смертельную дозу для мыши. Б у х н е р приготовляет смесь тетанического токсина и антитоксина в такой пропорции, чтобы она не могла вызвать у мыши никаких тетанических явлений или в крайнем случае чтобы она вызывала явления нерезкие и скоропреходящие. Если теория непосредственного действия антитоксина на токсин верна, то в указанной смеси токсин должен быть почти нацело нейтрализован антитоксином. А между тем, когда Б у х н е р впрыскивает эту самую смесь, нисколько ее не изменяя, свинке, то он вызывает у последней характерный столбняк. Очевидно, в смеси часть токсина осталась в свободном состоянии, и присутствие ее обнаружено свинкой ввиду ее большей чувствительности к данному токсину. Этот опыт Б у х н е р а был проверен некоторыми другими учеными. Опыты Р у и В а л ь а р а¹ говорят в том же направлении. Одна и та же смесь тетанического токсина и сыворотки, которая легко переносится нормальными свинками, вызывает типический столбняк у свинок совершенно здоровых, такого же веса, но подвергшихся раньше иммунизации против вибриона М а с с а у а.

В другой серии опытов эти ученые впрыснули свинкам весьма большое количество противотетанической сыворотки, «способное иммунизировать их много тысяч раз», и вскоре после этого — смертельную дозу тетанического токсина. Оказалось, что нормальные свинки вполне оправились, в то время как некоторые из свинок, которым были одновременно введены продукты других микробов, заболели тетанусом. Аналогичные опыты были сделаны с дифтеритным токсином и противодифтеритной сывороткой, и результаты получились те же. Из этих опытов Р у заключил, что «антитоксины действуют на клетки». Против предположения о разрушении

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 724.

токсинов антитоксинами, по мнению Р у, говорит также результат нагревания смеси этих обоих веществ. По предложению Р у К а л ь м е т т ¹ приготовил смесь змеиного яда и противозмеиной сыворотки таким образом, чтобы смесь была недействительна; будучи нагрета до 68° в продолжение пяти минут, последняя сделалась токсичной: впрыснутая здоровой свинке, она ее убила, так же как если бы был впрыснут чистый змеиный яд; объясняется это тем, что в смеси, нагретой до 68°, антитоксическое действие было уничтожено; что касается токсина, то он остался без изменения при этой температуре. Подобный же результат получил В а с с е р м а н ², экспериментируя над пиоцианическим токсином. Этот последний противостоит еще лучше высокой температуре, чем змеиный яд, а между тем соответствующий антитоксин разрушается при тех же условиях, что и другие антитоксины. В а с с е р м а н воспользовался этими свойствами; он смешал пиоцианический токсин с антитоксической сывороткой, разбавил смесь двойным количеством воды и подверг ее кипячению. Обработанная таким образом смесь, бывшая совершенно безвредной для свинки до начала опыта, после кипячения оказалась смертельной ввиду разрушения антитоксина.

Приведенные опыты доказывают, что для объяснения действия антитоксина на токсин не может быть речи о настоящем разрушении последнего, с чем, впрочем, согласились ф. Б е р и н г и Э р л и х. Что касается проявления токсического действия змеиного яда после нагревания смеси его с антитоксином, то, как на это указал Р у еще в 1894 г. на Всемирном конгрессе в Будапеште, явление это можно объяснить тем, что если эти два вещества и вступают во взаимное соединение, то последнее должно быть во всяком случае очень непрочное. Это замечание может быть отнесено и к опыту В а с с е р м а н а. Таким образом, в настоящее время огромное большинство ученых, чтобы не сказать — все, того мнения, что антитоксин дает с токсином соединение безвредное и непрочное, способное разложиться на свои состав-

¹ Le venin des serpents, стр. 58.

² Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXII, стр. 263.

ные элементы под влиянием нагревания и некоторых других факторов: Исследования, произведенные над действием анти-токсинов *in vitro*, в значительной степени способствовали утверждению этого мнения.

Еще опыты Дени и ван де Вельда¹ говорили в пользу непосредственного действия некоторых антитоксинов на токсины. Эти ученые констатировали, что сыворотка животных, вакцинированных против стафилококка, способна нейтрализовать *in vitro* токсин, который ван де Вельд назвал лейкоцидином. Если к капле кроличьего экссудата прибавить немного лейкоцидина, белые кровяные шарики быстро растворяются, сохраняя только ядро. Когда Дени и ван де Вельд приготовили *in vitro* смесь лейкоцитов, лейкоцидина и противолейкоцидиновой сыворотки, белые шарики оставались неприкосновенными в продолжение долгого времени. Действие лейкоцидина, очевидно, было парализовано присутствием соответствующего антитоксина. Эти наблюдения были проверены Байлем² и другими учеными и распространены на некоторые другие бактериальные токсины. Так, пниоцианический бацилл вырабатывает также лейкоцидин, который убивает белые шарики и растворяет их содержимое³. Чтобы облегчить опыты над лейкоцитарными ядами и соответствующими антитоксическими сыворотками, Нейссер и Вексберг⁴, работавшие во Франкфуртском институте экспериментальной терапии, придумали способ, позволяющий наблюдать явления разрушения лейкоцитов и антитоксическое действие в пробирках, не прибегая к микроскопическому исследованию. Они для этой цели воспользовались наблюдением, сделанным Эрлихом и заключающимся в том, что живые форменные элементы раскисляют метиленовую синьку и таким образом ее обесцвечивают. Они вводят в пробирки лейкоциты из асептических экссуда-

¹ La Cellule, 1896, т. XI, стр. 359; Annales de l'Institut Pasteur, 1886, т. X, стр. 580.

² Archiv für Hygiene, 1897, т. XXX, стр. 349.

³ Георгиевский, Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 239.

⁴ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVI, стр. 330.

тов и сверху наливают слабый раствор (2%) метиленовой синьки. Чтобы помешать новому окислению красящего вещества кислородом воздуха, поверхность жидкости заливается слоем жидкого парафина. Если лейкоциты живы, нижний слой синьки через некоторое время (спустя приблизительно два часа) раскрашивается; если же лейкоциты убиты, раскрашивания не происходит. Если к смеси лейкоцитов и красящего вещества прибавить одного лейкоцидина или лейкоцидина и противолейкоцидинной сыворотки, то можно наблюдать невооруженным глазом не только явления, при этом происходящие, а также составить себе понятие об относительном количестве заключающихся в смеси яда и противоядия.

Все эти исследования оставляют вне сомнения тот факт, что антитоксин действует непосредственно на лейкоцидин. Аналогичные факты были наблюдаемы и по отношению к некоторым другим органическим ядам и их антитоксинам. Вскоре после сделанного Дени и ван де Вельдом исследования относительно антилейкоцидина Кантак сообщил в Лондонском физиологическом обществе, что ему удалось помощью противозмеиной сыворотки помешать свертывающему действию яда кобры на кровь. Но из всех опытов, произведенных с целью доказать непосредственное действие антитоксина на токсин, наиболее важными в этом отношении являются опыты Эрлиха¹. Этот ученый обратился к рикину, который, как доказали исследования Коберта, обладает способностью агглютинировать красные кровяные шарики, в чем легко можно убедиться на опытах *in vitro*. Если в пробирки, заключающие красные шарики, прибавить немного рикина, шарики собираются в кучки, падают на дно пробирки, а жидкость делается совершенно прозрачной. Приливая все более и более возрастающие количества противорикинового сыворотки в пробирки, заключающие смесь крови и рикина, Эрлих заметил, что малые дозы антирикина замедляют выпадение в виде осадка красных шариков, а крупные дозы совершенно мешают этому выпадению.

¹ Fortschritte der Medizin, 1897, т. XV, стр. 41.

Эрлих исследовал, в какой пропорции следовало смешать рицин и антирицин, чтобы замедлить или помешать отравлению животных, и он был немало удивлен, когда увидел, что между явлениями, происходящими в живом организме, и теми, которые наблюдаются *in vitro*, существует полный параллелизм.

Ближайшее знакомство с антицитотоксинами, о которых была речь в главе V, позволило также изучить действие антитоксинов *in vitro*. Первые исследования в этом направлении были сделаны Камю и Глеем, а также Косселем относительно действия антитоксической сыворотки, приготовленной против ихтиотоксина угриной крови. Впоследствии это явление было неоднократно наблюждено на антигемолизинах и антиспермотоксинах. Точно так же действуют и противодиастазические сыворотки *in vitro*, и так как их образ действия может быть обнаружен помощью растворимых ферментов в присутствии неорганизованных веществ, каковы желатина и казеин, то чисто химический характер реакции становится еще более очевидным. По этому вопросу существуют точные опыты Дунгерна, Брио и Моргенрота.

Мартин и Черри¹ прибегли к несколько иному способу для доказательства прямого действия антитоксинов на токсины. Они приготовили смесь змеиного яда и противозмеиной сыворотки, затем подвергли ее фильтрованию под сильным давлением через слой желатины; они при этом исходили из того соображения, что если змеиный яд и его антитоксин не вступают в химическое соединение, то первый (т. е. яд) пройдет в фильтрат благодаря тому, что его молекулы меньше молекул антитоксина; и если бы это оказалось так, то фильтрат должен был обладать токсическими свойствами, в то время как первоначальная смесь несколько не токсична. Мартин и Черри, раньше чем фильтровать указанную смесь, держали ее некоторое время в сосуде, чтобы благоприятствовать взаимодействию составляющих ее веществ. После целого ряда опытов, поставленных в этом направлении, авторы убедились, что фильтрат оказывается

¹ Proceedings of the Royal society, 1898, т. LXIII, стр. 423.

токсическим, когда указанное взаимодействие непродолжительно — несколько минут; напротив того, когда контакт происходил в продолжение получаса, фильтрат оказывался совершенно безвредным. Отсюда английские ученые заключили, что антитоксин вступает в химическое соединение со змеиным ядом и что это соединение происходит не сразу, а требует некоторого времени.

Кроме времени, существуют еще другие факторы, имеющие влияние на взаимодействие токсинов и антитоксинов, как это вытекает из работ Эрлиха¹ и Кнорра². По исследованиям этих ученых, антитоксин нейтрализует токсин медленнее в разведенных растворах, чем в концентрированных. Вот почему, когда животному впрыскиваются слишком разбавленные растворы, токсин может проявить свое действие раньше, чем он успеет быть нейтрализованным антитоксином, что может повести к ошибочным заключениям. На основании опытов тех же ученых температура также оказывает влияние на способность нейтрализации токсинов антитоксинами. Повышенная температура ускоряет нейтрализацию, в то время как пониженная — замедляет ее. Эрлих и Кнорр подчеркивают тот факт, что вступившие в химическое соединение токсин и антитоксин в случае полной нейтрализации токсина следуют строго закону кратных отношений; другими словами, чтобы сделать безвредной сто раз смертельную дозу, необходимо прибавить как раз в сто раз больше антитоксина.

Все те факты, которые мы только что вкратце резюмировали, доказывают, что антитоксины могут действовать непосредственно на токсины. Но в таком случае, каким образом примирить эти факты с вышеизложенными данными, из которых вытекает, что при интоксикации смесью токсинов и антитоксинов живой организм играет существенную роль. Кнорр³ попытался было умалить значение фактов, приве-

¹ Klinisches Jahrbuch, 1897, т. VI, стр. 13.

² Fortschritte der Medizin, 1897, т. XV, стр. 657; Münchener medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 321.

³ Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus, Marburg, 1895, стр. 14, 21.

денных Бухнером и Ру. Он полагал, что если приготовить смесь, состоящую из большого количества тетанического токсина (20 000 смертельных доз) и из соответствующего количества противотетанической сыворотки, и если такую смесь впрыснуть морским свинкам и мышам, то эффект у обоого сорта животных будет тот же, вопреки заявлению Бухнера. Меняя количество антитоксина, он видел, что смесь делается в одинаковой степени токсична или в одинаковой степени безвредна для обоих родов животных. Однако факты, сообщенные Кнорром, таковы, что не позволяют согласиться с его выводами. В его опытах, равно как и в опытах Бухнера, морские свинки оказывались более чувствительными, чем мыши, и погибали от таких смесей, которые у последних вызывали только столбняк средней интенсивности.

Опыт Бухнера попытались было объяснить тем, что смеси, оказывавшиеся смертельными для свинок и безвредными для мышей, обязаны были своей токсичностью тетаническому токсоу, а не тетаноспазмину, который и представляет собой настоящий яд тетануса. Это понятие о токсонах было, как мы уже упоминали, введено в науку Эрлихом после его весьма остроумных исследований над структурой дифтеритного яда. Но ввиду того, что токсоны действуют, вероятно, иначе, чем токсины, первым можно было приписать смерть свинок только в том случае, когда налицо не было типичных симптомов тетануса, т. е. когда не было контрактур. А между тем в опытах Бухнера эти животные, получившие те же смеси, что и мыши, погибали в большем количестве, чем мыши, и представляли при этом характерные тетанические судороги. Но если даже и допустить, что в некоторых случаях смерть свинок была вызвана токсонами, положение вопроса от этого несколько не меняется. По Эрлиху, токсоны вырабатываются микробами на питательных средах и составляют одну из составных частей естественных бактериальных ядов. С другой стороны, токсоны могут быть нейтрализованы антитоксическими сыворотками. Если поэтому при одинаковом количестве токсонов и антитоксина, заключающихся в смеси,

последняя все-таки оказывается более токсичной для свинки, чем для мыши, это доказывает, что в организме происходит нечто такое, что изменяет условия токсичности.

Вейгер¹, не оспаривая опыта Бухнера, дает ему другое объяснение: он допускает в организме присутствие вещества, имеющего очень большое сродство к токсину и способного разложить нейтральное соединение антитоксина и токсина наподобие того, как это производило нагревание в изложенных выше опытах Кальметта и Вассермана. В том и другом случае токсин делается свободным и проявляет свое токсическое действие. Эта гипотеза очень вероятна, так как она соответствует наблюдаемым фактам, но она требует вмешательства нового фактора в самом организме, фактора, относящегося различно в зависимости от того, имеем ли дело с морской свинкой или с мышью.

При настоящем положении наших познаний трудно определить с точностью условия, необходимые для того, чтобы свинка сделалась чувствительна к токсину, находящемуся в смеси с антитоксином. Тем не менее, чтобы до некоторой степени удовлетворить пыливость нашего ума, желающего проникнуть в механизм этих явлений, небесполезно указать на другой пример антитоксического действия, некоторые фазисы которого отличаются своей простотой.

Исследованиями Ланга, Гейманса и Мазуана² было установлено, что гипосульфит натрия может помешать отравлению синильной кислотой. Этот страшный яд делается безвредным, если ввести животному каким-нибудь путем (через кожу, вены или желудок) достаточное количество гипосульфита натрия. Последний в этом случае замещает водород синильной кислоты, в результате чего получается сульфоциановая кислота, совершенно безвредная для организма. Таким образом, гипосульфит действует по отношению к синильной кислоте, как антитоксин, благодаря тому что эти два вещества вступают друг с другом в химическую реакцию.

¹ Ergebnisse der allgemeinen Pathologie u. pathologischen Anatomie, 1898, т. IV, стр. 121.

² Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1896, т. III, стр. 77.

И что удивительно, до сих пор ни разу не удалось воспроизвести эту реакцию *in vitro*, между тем как в животном теле она совершается с большой легкостью. Ввиду этого можно с известным правом говорить о вмешательстве живого организма, что, однако, нисколько не препятствует тому, что превращение токсического вещества в безвредное совершается путем чисто химической реакции. Надо полагать, что аналогичные явления существуют при действии настоящих антитоксинов на бактериальные токсины и на вещества, им близкие, каковы яды и растительные токсальбумины.

Разрушение микробов в организме, доступное наблюдению глазом, дает нам в этом отношении ценные указания. Непосредственное действие цитазов на некоторых микробов, как, например, холерный вибрион, может быть доказано *in vitro* с такой же очевидностью, как действие антирицина на рицин. Но если бы из этого факта, который сам по себе верен, поспешили заключить, что живой организм не играет никакой роли при разрушении микробов и что это разрушение совершается всегда подобно феномену Пфейффера *in vitro*, то, разумеется, пришли бы к весьма ошибочному представлению.

Мы теперь уже хорошо знаем, что превращение вибрионов в гранулы составляет только одно из многих явлений, сопровождающих разрушение микробов, и что последнее главным образом совершается при более или менее активном вмешательстве организма. В действительности явления протекают в большинстве случаев очень сложно, приходится считаться и с прямыми и косвенными факторами, и роль тех и других бывает весьма различна. В примерах, приведенных в другом месте, мы видели наряду с зернистым превращением вибрионов также явления агглютинации и иммобилизации, равно как явления захвата и внутрицеллюлярного разрушения микробов.

Как бы то ни было, в конце концов, все сводится к действию химическому или физико-химическому, которое терпевают микробы, но этот конечный результат достигается самыми разнообразными путями. Надо думать, что нечто аналогичное наблюдается при действии антитоксинов на токсины.

При изучении действия сывороток на микробов мы убедились, что бесполезно было узнать, как действуют некоторые жидкости, менее сложные, чем противинфекционные сыворотки; точно так же знакомство с антитоксическим действием жидкостей, отличных от настоящих антитоксинов, может нам дать полезные сведения. Довольно часто нормальные сыворотки оказывают некоторое влияние на токсины. Так, Пфейффер¹ заметил, что кровяная сыворотка нормальной козы может помешать смертельному отравлению холерным токсином. Фрейнды, Гроши и Иелинек² констатировали аналогичное действие для растворов нуклеогистона при дифтеритном отравлении, а Кондратьев³ наблюдал это самое для экстракта селезенки по отношению к тетаническому токсину. Кальметт⁴ совместно с Деллардом изучил влияние целого ряда жидкостей на интоксикацию абрином. Физиологический раствор оказался совершенно неспособным помешать смерти животных, а свежий бульон оказывал несомненно антитоксическое действие.

Между нормальными сыворотками бычья сыворотка обладает некоторыми антирабическими свойствами. Далее, сыворотки животных, иммунизированных против различных токсинов (противотетаническая, противодифтерийная, противозменная и т. д.), оказались способными помешать отравлению абрином. Эти факты можно сопоставить с другими аналогичными, установленными еще раньше Кальметтом⁵, из которых я укажу некоторые: так, сыворотка животных, вакцинированных против тетанического токсина, также действительна, хотя и в меньшей степени, по отношению к змеяному яду; сыворотка кроликов, вакцинированных против яда бешенства, хотя и не может предохранить от гидрофобии, тем не менее проявляет весьма явственное действие на змеяный яд; сыворотка, полученная от животных, иммунизированных против змеяного яда, в то же время анти-

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1895, т. XX, стр. 210.

² Zentralblatt für innere Medizin, 1895, стр. 913, 937.

³ Archiv für experimentelle Pathologie, 1896, т. XXXVI, стр. 191.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 702.

⁵ Ibid., 1895, т. IX, стр. 225.

токсична по отношению к яду скорпионов (я сам в этом мог несколько раз убедиться). Во всех приведенных примерах сыворотки оказались менее действительными по отношению к разным ядам, чем по отношению к тому токсину, который служил для их приготовления.

Со своей стороны Эрлих¹ установил, что животные, вакцинированные против робина (токсальбумин *Robinia pseudoasacia*), дают сыворотку, действительную не только против этого яда, но также и против рицина. Само собой разумеется, что во всех этих примерах неспецифического действия сывороток животных вакцинированных это действие не может быть отнесено к особенностям нормальной сыворотки этих самых животных; контрольные опыты, поставленные с последними, оказывались без всякого действия.

Если нейтрализующее действие неспецифических сывороток на токсины можно было бы еще с некоторой вероятностью приписать их антитоксическим свойствам, то этого уже во всяком случае нельзя сказать о бульоне. Бульон, имея химический состав более простой, чем сыворотка, представляет отличную питательную среду для микробов и весьма благоприятную для образования токсинов, равно как и для их сохранения. Ввиду этого никак нельзя допустить, чтобы он обладал каким-либо антитоксическим характером, а скорее надо рассматривать его как фактор, служащий для возбуждения реакции в животном организме. Роль бульона в рассмотренном случае аналогична, вероятно, той, которую он играет в качестве предохранительного агента при впрыскивании микробов и о которой было упомянуто в главе X. К этой же категории явлений непрямого действия нужно отнести антитоксическое влияние крови раков на яд скорпионов.

Целым рядом опытов нам удалось установить, что свежая кровь раков препятствует отравлению мышей смертельной дозой яда скорпионов. Кровь рака, впрыснутая в количестве 1—1,25 см³ за несколько минут или за час до введения скорпионного яда в дозе, убивающей в весьма короткое

¹ Die Wertsbestimmung der Diphterieheilserums, 1897, стр. 30.

время, проявляет весьма очевидное антитоксическое действие. Можно было бы подумать после этого, что рак принадлежит к числу животных, нечувствительных к яду скорпиона. В действительности наблюдается совершенно противоположное. Рак очень чувствителен к этому яду и умирает от дозы, вчетверо меньшей той, которая нужна, чтобы вызвать смерть у мыши. Кровь рака, значит, совершенно неспособна защитить это животное; она проявляет свое действие только в организме мыши. Можно было бы подумать, что указанная кровь приобретает свои антитоксические свойства только после того, как она извлечена из тела рака. Однако опыт не оправдывает нисколько этого предположения. Если впрыснуть рачьей крови другому раку в количестве, равном или превосходящем то, которое в состоянии предохранить мышь, то этим все-таки нельзя помешать отравлению скорпионным ядом; а между тем в этих опытах мы впрыскивали ракам только четвертую часть той дозы змеиного яда, которая была употреблена для мышей.

Остается поэтому допустить, что кровь рака антитоксична для мыши не потому, что она непосредственно нейтрализует действие яда, а потому, что она проявляет косвенное влияние на мышинный организм. Определить точно сущность этого влияния нет возможности. Вероятно, рачья кровь содержит вещество, которое само по себе не в состоянии помешать отравлению, но которое, встретив в организме мыши другое вещество, также само по себе неактивное, делается способным предохранить мышь от смерти. Происходит, вероятно, нечто аналогичное тому, что наблюдается при иммунитете по отношению к микробам, когда необходимо содействие фиксатора и цитаза для разрушения микробов. Исследуя *in vitro* действие жидкостей организма на бактерий, можно заметить некоторые явления, которые как бы указывают на их прямое действие. Возьмем для примера отечную жидкость у животного, иммунизированного против холерного вибриона; эта жидкость *in vitro* иммобилизует и агглютинирует эти вибрионы; ничего подобного не наблюдается с отечной жидкостью здорового животного. Но если мы поспешим заключить из этого, что в отечной жидкости или под-

кожной клетчатке живого организма явления протекают точно так, как в пробирке, и что организм не реагирует иначе, то мы совершим крупную ошибку. Весьма вероятно, что и в борьбе организма с токсинами явления гораздо сложнее тех, которые наблюдаются *in vitro*. Лучшим примером в этом отношении может служить рачья кровь, которая предохраняет мышей от отравления и нисколько не действует на самих раков. Весьма возможно, что в этом случае принимают участие, как и в борьбе с микробами, два вещества, из которых каждое само по себе никакого действия произвести не может; одно из этих веществ, вероятно, находится в рачьей крови, а другое находится в мышинном организме. Может статься, что действие этой крови более сложно и что оно проявляется при посредстве живых клеточных элементов.

Исследования, сделанные относительно невосприимчивости по отношению к токсинам, показали, что в известных случаях невосприимчивость не может быть отнесена на счет антитоксических свойств жидкостей организма. Животные, вакцинированные против живых микробов, могут погибнуть от инфекции, несмотря на сильно выраженные противоинфекционные свойства их соков; точно так же животные, иммунизированные к токсинам, могут погибнуть от интоксикации, несмотря на имеющийся у них антитоксин. Подобные явления далеко не редки. Ру и Вальар¹ наблюдали несколько раз смерть от тетануса у животных, которые заключали большое количество антитоксина в крови. Беринг² и его сотрудники — Кнорр, Рансом, Киташима — также констатировали аналогичные явления. Так, по их наблюдениям, лошади, много раз получавшие токсин и обладающие весьма антитоксической кровью, тем не менее сильно реагируют при новых впрыскиваниях токсина и могут даже погибнуть, хотя их кровь включает достаточное количество антитоксина. Правда, в этих случаях симптомы отличаются от тех, которые обычно наблюдаются при столбняке. Вместо

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 99.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1893, стр. 1253; Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, стр. 1051.

характерных мускульных контрактур упомянутые ученые наблюдали уклонения со стороны температуры тела, воспалительный экссудат в месте впрыскивания, уменьшение аппетита и веса. Иногда им удавалось заметить мускульное дрожание и большую слабость в движениях. Ввиду того что эти симптомы отсутствуют при типичном столбняке, то возникает вопрос, не вызывается ли это отравление некоторыми особыми продуктами, заключенными в впрыскиваемой жидкости, отличными от тетанического токсина. Б е р и н г не разделяет этого предположения, так как, по его наблюдениям, прибавление противотетанической сыворотки мешает образованию экссудата в месте впрыскивания, из чего он заключает, что эти экссудаты вызываются тетаническим токсином.

В тех случаях, когда животные, иммунизированные против дифтеритного токсина, заболевают или даже умирают от новых впрыскиваний этого токсина, несмотря на присутствие больших количеств антитоксина в крови, можно также усомниться в том, что это отравление дифтеритного происхождения, так как при этом клиническая картина далеко не характерна. В Пастеровском институте, где противодифтеритная сыворотка готовится в большом количестве, время от времени приходится наблюдать, что лошади, с давних пор иммунизируемые и доставляющие отличную сыворотку, вдруг заболевают и умирают от отравления без всяких признаков инфекционной болезни. Однажды случилась даже маленькая эпидемия отравления со смертельным исходом после впрыскивания такой дозы дифтеритного токсина, которая раньше легко переносилась. Пять из лучших лошадей, доставлявших противодифтеритную сыворотку, погибли от токсина; другие, в том числе и такие, которые давали слабую сыворотку, выжили.

Б е р и н г и К и т а ш и м а¹ сообщили подробно историю одной молодой лошади, сделавшейся весьма чувствительной при вакцинации против дифтеритного токсина. Под конец эта лошадь погибла от отравления, хотя кровь ее содержала достаточно дифтеритного антитоксина.

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1901, стр. 137.

Если в приведенных примерах может с некоторым правом зародиться сомнение о том, что происшедшее отравление происхождения специфического, это сомнение не может иметь места в факте, приведенном Бриггером¹. Одна из его коз, хорошо иммунизированная против тетанического токсина, доставлявшая в продолжение многих месяцев активную сыворотку и даже противотетаническое молоко, вдруг заболела после одного из впрыскиваний сравнительно крупной дозы тетанического токсина; у нее обнаружили тетанические судороги, принявшие все большие и большие размеры, и она умерла при типичных симптомах столбняка. Кровь, испытанная после смерти, оказалась в высокой степени антитоксической.

Основываясь на этих фактах, ф. Беринг высказал теорию о чрезмерной чувствительности (*hypersensibilité*), приобретаемой животными во время иммунизации. «Как это ни кажется парадоксальным, — заявляет ф. Беринг в одной из своих последних работ², — несомненно, что лошади, достигшие высокого иммунитета в силу впрыскивания им тетанического токсина, приобретают особую чувствительность (*hypersensibilité*) в тех органах, которые реагируют на тетанический токсин». Чтобы доказать это положение, ф. Беринг сравнивает результаты впрыскивания токсина у лошадей, иммунизированных к этому яду, и у лошадей нормальных, которым вводится антитоксическая сыворотка других лошадей. Первые, несмотря на то, что они содержат в 1 500 раз больше антитоксина, чем вторые, тем не менее более восприимчивы к тетаническому токсину. Эта восприимчивость и обязана, по мнению ф. Беринга, большей чувствительности клеточных элементов лошадей, подвергшихся многократным впрыскиваниям токсина.

Мнение ф. Беринга относительно этой своего рода специфической гиперестезии было подтверждено рядом хорошо установленных фактов. Эти факты позволяют думать,

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1895, т. XIX, стр. 109.

² Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, стр. 1052.

что в организме животного, подвергающегося впрыскиваниям токсина, одновременно происходят двоякого рода явления: с одной стороны, клеточные реакции, результатом которых бывает образование антитоксина, и, с другой стороны, усиление чувствительности некоторых живых элементов по отношению к специфическому яду. Мы вправе, однако, задаться вопросом, действительно ли вся разница, наблюдаемая между животными, получающими токсины, и теми, которые получают антитоксическую сыворотку, может целиком быть сведена к этой чрезмерной чувствительности, о которой была речь выше.

Рассмотрим ближе некоторые примеры этой чувствительности. Известно, что морские свинки отличаются естественной чувствительностью по отношению к тетаническому и дифтеритному токсинам. Достаточно самых малых доз этих последних, чтобы вызвать смертельное отравление. Но возможно еще значительно усилить и без того сильную восприимчивость свинок, впрыскивая им часто очень малые дозы токсина. Кнорр¹ усилил чувствительность этих грызунов к тетаническому яду, впрыскивая им ежедневно одну десятую смертельной дозы. Животные в этом случае умирали раньше, чем они успевали получить десять десятых этой дозы. Чувствительность в этих условиях может до того усиливаться, что одна пятидесятая смертельной дозы их убивает. Становится поэтому понятным, почему так трудно вакцинировать свинок против неизмененного токсина.

Беринг и Киташима² произвели аналогичные опыты над чувствительностью свинок к дифтеритному токсину. Частыми впрыскиваниями весьма малых доз этого яда они достигли того, что убивали этих животных $1/400$ смертельной дозы, разделенной на несколько приемов. Им никак не удалось иммунизировать свинок при помощи возрастающих доз чистого дифтеритного токсина. Их животные погибали даже в тех случаях, когда они начинали иммунизацию с одной миллионной части минимальной смертельной дозы.

¹ Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen etc., стр. 18, 19.

² Berliner klinische Wochenschrift, 1901, стр. 157.

Таковы, значит, случаи наиболее выраженной чрезмерной чувствительности, которую только удается наблюдать. Если же их сравнить с изменениями, которые претерпевает антитоксическая сила крови, то мы увидим, что последние бывают еще более резки. Так, лошадь Саломонсена и Мадсена, о которой было уже упомянуто выше, представляла в этом отношении огромные колебания. После одного из впрыскиваний дифтеритного токсина, сделанного в периоде иммунизации, антитоксическая сила ее крови понизилась более чем на треть (на 35%). Между тем если бы понадобилось нейтрализовать эту дозу токсина антитоксической сывороткой этой же самой лошади, то этой сыворотки пошло бы для этой цели самое малое количество. Сделанное указанной лошади впрыскивание в сущности должно было пройти незамеченным, так как она заключала в своих сосудах 50 литров весьма антитоксической крови. А между тем антитоксическая сила последней понизилась в 12 000 раз более того, чем этого следовало бы ожидать на основании числовых данных. Это понижение несравненно более резко, чем увеличение чувствительности даже в наиболее характерных примерах, которые были приведены выше.

Так как указанный нами факт не единичен, то надо думать, что явления, происходящие в организме во время иммунизации против токсинов, гораздо сложнее, чем это обыкновенно предполагают. Если впрыскивания этих ядов в состоянии вызвать, с одной стороны, специфическую гиперестезию и, с другой стороны, сильное понижение антитоксической силы с последующим увеличением ее, то очевидно, что введение токсинов вызывает сильную пертурбацию в функциях клеток организма. Иммунитет, приобретенный к микробам и к токсинам, по всей вероятности, основан на одинаковых началах. Кретц¹ предполагает, что антитоксическое действие совершается благодаря взаимодействию двух веществ, аналогичных фиксатору и цитазу; при отсутствии одного из этих веществ другое само по себе не в состоянии нейтрализовать токсин. Вот почему антитоксическая сыворотка

¹ Zeitschrift für Heilkunde, 1901, т. XXII, стр. 1.

может действовать различно, смотря по тому, заключается ли она в организме, ее готовящем, или в организме здорового животного, которое ее получает извне. Объяснение, приведенное для антитоксического действия рачьей крови, впрыснутой мыши, может быть приложимо к антитоксическому действию сывороток иммунизированных животных, которые между тем сами погибают от отравления.

Опыты Вассермана¹ над противодифтерийскими сыворотками, казалось бы, говорят против нашей гипотезы. Этот ученый заметил, что животные, которым впрыскивается противодифтерийная сыворотка, погибают тем не менее от инфекции, если им одновременно ввести противодифтерийской сыворотки; он тогда решил посмотреть, не могут ли также антитоксины быть парализованы противодифтерийской сывороткой. С этой целью он впрыснул свинкам смесь противодифтерийной сыворотки и дифтерийного токсина и, кроме этого, довольно большое (3 см³) количество противодифтерийской сыворотки, о которой мы говорили в VII главе. Животные, получившие эту смесь, реагировали так же, как и контрольные животные, которым были впрыснуты только токсин и антитоксин без примеси противодифтерийской сыворотки. Из этих опытов Вассерман заключил, что, в противоположность противомикробным сывороткам, исключение цитазы из опыта нисколько не мешает действию антитоксинов. Это заключение, кажущееся основательным на первый взгляд, в действительности недопустимо, так как тифозная инфекция и дифтерийное отравление, изученные Вассерманом, резко друг от друга отличаются. В первом случае мы имеем дело с экспериментальным тифозным перитонитом, от которого контрольное животное погибает менее чем в 24 часа, тогда как во втором случае контрольное животное погибает от дифтерии только на шестой день. Так как действие противодифтерийской сыворотки весьма непродолжительно, то вполне естественно, что она дает себя чувствовать в инфекции, продолжающейся короткое время, и, наоборот, остается без влияния при медленном отравлении.

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 194.

Впрочем, Вассерман сам заметил, что при инфекции другими микробами (инфлюэнца, лепра) впрыскивание противодифтерийных сывороток несколько не увеличивало восприимчивости животных. Но если бы даже было доказано, что цитазы не играют никакой роли в иммунитете к токсинам, то это тем не менее не исключило бы возможности, что эта роль могла бы принадлежать другому, аналогичному фактору.

Аналогия между иммунитетом к микробам и иммунитетом к токсинам может облегчить изучение последнего и его отношение к антитоксическим свойствам жидкостей. В предыдущих главах мы привели примеры, из которых вытекает, что животные, кровь которых обладает превентивными свойствами, остаются тем не менее восприимчивыми к инфекции данным микробом; с другой стороны, мы цитировали случаи присутствия противомикробного иммунитета, хотя кровь была слабо превентивна. Ввиду этого бесполезно измерять степень приобретенного иммунитета по отношению к микробам на основании превентивной или агглютинативной способности крови. Точно так же невозможно рассматривать иммунитет к токсинам как функцию антитоксических свойств жидкостей организма. В предыдущей главе мы видели, что животные, совершенно не восприимчивые к столбняку, как, например, кайманы, иммунитет которых ничего совершенно общего не имеет с противостолбнячным свойством их крови, могут вырабатывать антитоксин под влиянием впрыскиваемого столбнячного яда. То же явление, хотя и в более слабой степени, наблюдал Вальяр для курицы. Несмотря на свою естественную невосприимчивость к столбняку, курица, получающая столбнячный токсин, вырабатывает антитетанин, в то время как кролик, животное чувствительное, может приобрести действительную невосприимчивость, хотя бы его кровь не заключала антитоксических свойств. Этот факт также был констатирован Вальяром¹. Он доказал, что многократные впрыскивания столбнячного спора одновременно с небольшим количеством молочной кислоты, сделанные под кожу хвоста кроликов, делают последних невосприим-

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1891, стр. 464.

чивыми к тетаническому токсину, хотя кровь их не приобретает антитоксических свойств. Сто частей кровяной сыворотки оказались в этом опыте неспособными нейтрализовать минимальную смертельную дозу токсина. Между тем кролик есть животное, способное вырабатывать противотетаническую сыворотку; для этого достаточно впрыснуть ему тетанический токсин, нагретый до 60° или предварительно обработанный люголевской жидкостью. На основании своих исследований В а л ь е р формулировал такое заключение, что антитоксическая способность жидкостей организма, взятая в отдельности, «не может объяснить явлений приобретенной невосприимчивости, так как эта способность не наблюдается у всех животных, сделавшихся невосприимчивыми».

Вышеуказанные факты были констатированы еще при первых исследованиях над антитоксическими свойствами организма. С тех пор сделалось известным много других аналогичных фактов. Еще недавно ф. Беринг и Киташима¹ должны были отказаться от иммунизации обезьян против дифтеритного токсина ввиду дурных выходов на анти-токсин. Одна из обезьян, приобретшая большую резистентность к очень большим дозам дифтеритного токсина, имела кровь сравнительно слабо антитоксическую. Лица, занимающиеся приготовлением сыворотки в больших количествах, знают, что доброкачественность антитоксина вовсе не находится в постоянной зависимости от степени иммунизации животного; это наблюдение не раз было сделано на лошадях Пастеровского института. Так, из двух лошадей, иммунизированных дифтеритным токсином в совершенно одинаковых условиях, одна лошадь дала отличную сыворотку, заключающую от 200 антитоксических единиц

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1901, стр. 157. Беринг стал иммунизировать обезьян к дифтериту в надежде на то, что сыворотка, полученная от животных, близко стоящих к человеку, дает более продолжительный иммунитет. Ф. Беринг рассчитывал на то, что дифтеритный антитоксин, впрыснутый человеку, будет дольше оставаться в организме последнего, если антитоксин будет выработан обезьяной, чем если он будет доставлен лошадей. Иммунитет, получаемый от лошадиной сыворотки, обыкновенно весьма непродолжителен.

до 400, в то время как сыворотка другой лошади едва содержала 150 единиц¹. Обе эти лошади представляли одинаковый иммунитет к дифтеритному токсину, они легко переносили крупные дозы токсина и реагировали весьма слабым повышением температуры. В другой серии лошадей, иммунизированных против дифтерита около семи лет тому назад, одна лошадь дала большое количество антитоксина, ее сыворотка заключала от 200 до 300 единиц. Пять лет спустя антитоксическая сила значительно упала, а между тем лошадь не потеряла нисколько своего иммунитета. Напротив того, она вынесла в начале текущего года без малейшей температурной реакции впрыскивание 250 см³ токсина, 0,002 см³ которого достаточно, чтобы убить свинку. Попытки усилить антитоксические свойства крови впрыскиванием токсина и дифтеритных культур в вены не увенчались успехом. Выходы на антитоксин все более и более уменьшались, так что вынуждены были употребить эту лошадь для других целей. И это не единичный случай. В числе лошадей, подвергающихся иммунизации, довольно часто бывают такие, которые, не будучи особенно чувствительны к данному токсину, оказываются совершенно неспособны выработать соответствующий антитоксин. Приведенные выше наблюдения мне были сообщены ветеринарным врачом Прево, который заведует серотерапевтической станцией Пастеровского института в Гарше.

Принимая во внимание тот факт, что, с одной стороны, у животных, весьма резистентных по отношению к токсинам, кровь может быть весьма мало или вовсе не антитоксична, и, с другой стороны, что животные, обладающие сильно выраженными антитоксическими свойствами, могут умереть от отравления, становится понятным, что иммунитет к токсинам

¹ Антитоксическая единица Эрлиха принята очень многими экспериментаторами не только в Германии, но также и в других странах. Эта единица соответствует 1 см³ сыворотки, способной нейтрализовать 100 смертельных доз токсина, служившего для определения первого образчика антитоксина. Сыворотка должна быть впрыснута после того, как она смешана *in vitro* с токсином. Нейтрализация должна быть полная, так чтобы смесь не вызывала ни малейшего симптома интоксикации.

и антитоксические свойства жидкостей организма — явления разного порядка. Ф. Б е р и н г ясно доказал факт чрезвычайной чувствительности (*hypersensibilité*) клеточек организма, иммунизированного к известному токсину, и этот факт он особенно подчеркнул. Он пришел к тому заключению¹, что «иммунитет тканей и образование антитоксина протекают до того не параллельно, что, несмотря на большое скопление антитоксина, чувствительность тканевых элементов может усиливаться до чрезвычайных размеров». Если эта чувствительность может до такой степени быть усилена во время иммунизации, то *a priori* вероятно, что в известных обстоятельствах эта чувствительность может быть также сильно понижена. Констатируя, что «со временем антитоксин исчезает из крови животных, иммунизированных к токсинам, хотя иммунитет не исчезает», ф. Б е р и н г заключил, что «живые элементы организма, бывшие раньше чувствительны к ядам, приобрели невосприимчивость к этим самым веществам». Это заключение находится в полном согласии с явлениями превращения отрицательной химиотаксии фагоцитов в положительную по отношению к микробам в период приобретения противои инфекционного иммунитета.

Впоследствии ф. Б е р и н г² переменял свое мнение. Допуская возможность изменения клеточной чувствительности в смысле гиперестезии у животных, иммунизированных против токсинов, ф. Б е р и н г стал отрицать возможность обратного изменения. По его мнению, клетки никогда не теряют своей чувствительности, так что иммунитет к токсинам может быть приобретен только при посредстве антитоксинов, способных нейтрализовать яд в организме, чувствительном или сделавшемся чрезмерно чувствительным. Ф. Б е р и н г отстаивал эту свою новую теорию в нескольких мемуарах, и он вернулся к ней в своих последних статьях. Между тем, опираясь на факты, прочно установленные, мы должны допустить,

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift. 1893, стр. 1253, 1254.

² Статья «Immunität» в Real-Encyclopaëdie Eulenburg, 3-е изд., 1896; см. также B e h r i n g, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, 1899, стр. 996, 997.

что невосприимчивость к токсинам является результатом уменьшенной чувствительности вакцинируемого животного. Наряду с опытами над усилением чувствительности свинок по отношению к тетаническому токсину, о которых мы упоминали выше, Кнорр (1. с., стр. 19) проделал аналогичные опыты на кроликах. Если последним впрыскивать часто известные доли минимальной смертельной дозы токсина, то они не только не становятся чрезвычайно чувствительными к тетанусу, но, напротив, обнаруживают все большую и большую невосприимчивость. В то время как свинки при впрыскивании в этих условиях умирают от тетануса раньше, чем успевают получить минимальную смертельную дозу, кролики, наоборот, после частых впрыскиваний малых доз тетанического токсина делаются способными противостоять пять раз смертельной дозе (для кроликов контрольных), не обнаруживая при этом ни малейших патологических явлений. Если бы мы приписали этот результат тому, что клеточные элементы сделались нечувствительными, то нам могли бы возразить, что нечувствительность в данном случае зависела от быстрого образования антитоксинов в крови кроликов. Но это возражение уже ни в каком случае не может иметь места, когда дело идет о лошадях, становящихся нечувствительными к токсинам после долгого периода иммунизации. Вспомним пример лошади, историю которой мы привели выше по случаю уменьшения ее антитоксических способностей. В 1894 г., когда ее только начали иммунизировать, она реагировала на впрыскивание 10 см³ дифтеритного токсина повышением температуры на 1°. Четыре года спустя, когда ее кровь сделалась сильно антитоксической (350 единиц в 1 см³), чтобы вызвать такую же реакцию, пришлось ей ввести уже 350 см³ токсина; а сравнительно недавно, когда она потеряла большую часть своих антитоксических свойств, она не дала ни малейшего повышения температуры после впрыскивания 250 см³ сильного дифтеритного токсина. В данном случае несомненно произошло понижение специфической чувствительности, но одними антитоксическими свойствами жидкостей организма объяснить это явление нельзя. Приобретенная нечувствительность к различного рода ядам на-

блюдается также в тех случаях, когда иммунизация не сопровождается появлением анитоксических свойств, как это видно на примере лягушки, иммунизированной против абрина. Подобный же иммунитет можно проследить у всех представителей животного царства вплоть до самых низших, каковы, например, плазмодии миксомицетов, которые привыкают к разного рода ядам (см. главу II).

На основании всего изложенного выше видно, что невосприимчивость к токсическим веществам есть явление очень сложное, и свести его только к анитоксической функции жидкостей организма нет никакой возможности. Вот почему мы не можем согласиться с той теорией, которая низводит этого рода невосприимчивость к одному лишь взаимодействию двух веществ, наподобие того, как это явление происходит в реактивной пробирке. Были сделаны попытки определить чуть ли не с математической точностью условия, необходимые для того, чтобы организм сделался невосприимчивым к бактериальным токсинам, и с этой целью были предложены известные формулы. В Пруссии были установлены и санкционированы правительством правила для проверки анитоксических сывороток, и один из параграфов этих правил требует, чтобы свинки, идущие на испытание дифтеритного анитоксина, вскрывались. «Умершие животные, — говорит инструкция, — должны быть вскрываемы, внимание должно быть обращено на предшествовавшие болезни (туберкулез, псейдотуберкулез, пнеймония), которые могли увеличить чувствительность животных, подвергшихся опыту». Не следует ли видеть в этом доказательство того, насколько важна роль организма, и до чего влияние последнего может влиять на результаты выкладок, основанных на слишком узких формулах. Не следует упускать из виду, что, помимо указанных выше трех болезней, существует целый ряд других факторов, могущих влиять в ту или другую сторону на восприимчивость животных. Мы уже приводили опыты Р у и В а л ь я р а, из которых следует, что животные, подвергшиеся раньше с целью иммунизации прививкам известными микробами, проявляют чрезвычайную чувствительность к смеси токсинов и анитоксинов.

Ввиду этой сложности явлений приобретенного иммунитета к токсинам было бы весьма важно иметь сведения относительно происхождения антитоксинов. К сожалению, как это видно будет из последующего, вопрос далеко еще не разрешен.

Исходя из того поразительного, специфического действия, которое оказывают антитоксины на токсины, служившие для иммунизации животных, некоторые ученые старались объяснить это действие превращением токсинов в антитоксины. Мы уже указали на то, что это действие не носит всегда абсолютно специфического характера, так как есть сыворотки, мешающие отравлению разными ядами; так, противотетаническая сыворотка действительна не только против тетанического, но и против змеяного яда. Но даже и в этих случаях существует крупная количественная разница между действием антитоксина на соответствующий токсин и его действием на чуждый ему яд. Так, например, чтобы нейтрализовать змеяный яд, требуется гораздо больше противотетанической сыворотки, чем это нужно для нейтрализации тетанического токсина. Самый резкий пример специфичности антитоксинов мы видим в абсолютной недействительности противодифтеритной сыворотки при тетанусе и в такой же недействительности противотетанической сыворотки при дифтеритном отравлении. Казалось бы, наиболее вероятное объяснение этого специфического действия следовало искать в том, что антитоксин содержит в себе часть соответствующего токсина, претерпевшего изменение в живом организме. Эту гипотезу впервые высказал Бухнер¹. Я сам думал², что, вероятно, антитоксины должны быть рассматриваемы главным образом как токсины, видоизмененные известными клеточными элементами организма, и что этот таким образом видоизмененный продукт выделяется затем в кровь. Эта мысль была высказана мной в форме только «вероятного» предположения, но далеко не как нечто определенное, точно установленное.

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1893, стр. 380.

² «Immunität» в Handbuch der Hygiene. Weyl, 1897, т. IX, стр. 48.

Ввиду неотразимой критики, которой подвергли эту идею некоторые весьма крупные ученые, я совсем был готов отказаться от нее. Вот что мне возразили: во-первых, анти-токсин вырабатывается животными далеко не пропорционально тому количеству токсина, которое они получают; во-вторых, животные, которым впрыскивается антитоксин, выделяют последний гораздо скорее, чем те, которые его сами фабрикуют; в-третьих, антитоксины можно констатировать иногда в крови животных здоровых, никогда не болевших и не привитых соответствующим токсином. Все эти возражения основаны на хорошо установленных фактах; посмотрим, насколько они противоречат высказанной выше мысли.

Известно, что антитоксин, вырабатываемый организмом, находится в гораздо большем количестве, чем токсин, впрыскиваемый животным, доставляющим антитоксическую сыроворотку.

К н о р р¹, исходя из своих опытов, вычислил, что на каждую единицу токсина лошадь реагирует таким образом, что она дает 100 000 единиц антитоксина. Это не позволяет нам, конечно, допустить, что весь антитоксин соответствует токсину, но, с другой стороны, не противоречит гипотезе, что токсин мог подвергнуться действию клеток организма и находиться в измененном виде в продуктах этих клеток.

Эта гипотеза могла бы объяснить ту замечательную специфичность, которой обладают антитоксины.

Если допустить, что токсин претерпевает изменения под влиянием живых клеток организма, то весьма естественно, что этот процесс требует более или менее продолжительного срока; вот почему выделение антитоксина в этом случае совершается медленнее, чем когда готовый уже антитоксин впрыскивают здоровому животному. Эрлих² различает двоякого рода иммунитет: активный иммунитет, получающийся в том случае, когда животному введены токсины, и пассивный иммунитет, когда невосприимчивость

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 321.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1891.?

животного обязана введению антитоксической сыворотки, выработанной другим животным, активно иммунизированным. Беринг¹ называет активный иммунитет изопатическим, а иммунитет пассивный — антитоксическим. Принято смотреть на первый род иммунитета, как приобретающийся медленно и продолжающийся более долгое время, чем второй (иммунитет пассивный, антитоксический), который приобретается тотчас после введения антитоксина, но зато и мало продолжителен. Это мнение основано на многочисленных фактах, доказавших, что невосприимчивость, сообщенная впрыскиванием антитоксических сывороток, очень быстро исчезает. По мнению ф. Беринга, различие, наблюдаемое между продолжительностью иммунитета изопатического и антитоксического, в действительности только видимое. Он полагает, что если антитоксины быстро исчезают из организма, то это происходит потому, что они вводятся вместе с сывороткой другого вида животного и вызывают поэтому сильную реакцию в организме. Это быстрое выделение антитоксина наблюдается почти всегда у свиней, кроликов и мышей, если им впрыскивается антитоксическая сыворотка лошади; напротив, когда ф. Беринг впрыскивал лошадям антитоксическую сыворотку от животных того же вида, он видел, что антитоксический иммунитет продолжается так же долго, как и у лошадей, вакцинированных при помощи токсинов. Рансом² работал над этим вопросом в институте Беринга в Марбурге; он пришел к заключению на основании своих сравнительных исследований над различными животными, что антитоксин выделяется тем быстрее, чем резче разница между животным видом, которому вводится антитоксин, и тем, от которого эта сыворотка получается.

Но если даже допустить общепринятое мнение относительно большей продолжительности изопатического иммунитета, то это несколько не идет вразрез с гипотезой превра-

¹ Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten в Eulenburg und Sam uel, Lehrbuch der allgemeinen Therapie, 1899, стр. 997.

² Journal of pathology a. bacteriology, 1899, август, стр. 180.

щения токсина клетками организма. Если часть токсина, введенного в организм, остается долгое время в каком-нибудь органе, то очевидно, что этот токсин может подвергнуться медленному и постепенному превращению в клетках организма. При наших современных знаниях нельзя этого доказать, но можно сослаться на аналогичный факт, приведенный в главе IV и касающийся продолжительного пребывания в органах красных кровяных шариков, когда последние вводятся животному другого вида. Эти шарики, в конце концов, перевариваются, но этот процесс требует очень много времени.

Этой же гипотезой можно объяснить наблюдение, сделанное в первый раз Ру и Вальяр¹ относительно того, что у кроликов, иммунизированных против столбняка и подвергшихся частым кровопусканиям, антитоксическая способность крови легко восстанавливается и почти до такой же степени, как и до кровопускания. Саломонсен и Мадсен² подтвердили этот факт регенерации антитоксина после кровопусканий на животных (лошади, козе), иммунизированных против дифтерита. Ученые, не допускающие возможности превращения токсинов при получении антитоксинов, рассматривают приведенные выше факты, как идущие совершенно вразрез с нашей гипотезой. Так, Вейгер³ (1. с., стр. 122) полагает, что регенерацию антитоксинов после кровопусканий можно объяснить только тем, что антитоксин, подобно крови, может вырабатываться у иммунизированного животного без предварительного введения токсина. Но нам кажется, что это явление может получить еще и другое объяснение: почему в самом деле не допустить, что регенерация антитоксина совершается на счет существующего в известных клеточных элементах известного запаса токсина. Это самое объяснение может быть приложимо к наблюдению, сделанному Саломонсеном и Мадсеном³, что пилокарпин способен усилить количество образуемого анти-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 82.

² Ibid., 1898, т. VIII, стр. 763.

³ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1898, т. CXXVI, стр. 1229.

токсина. Раз превращением токсинов и выделением анти-токсинов заведуют живые клетки, то весьма естественно, что все, что возбуждает клеточную деятельность, является способным оказать влияние на вещество, претерпевающее изменение в клетках.

Третий аргумент против возможности превращения токсинов в антитоксины основан на том, что сыворотка нормальных животных уже бывает до известной степени анти-токсична по отношению к дифтеритному токсину. Так как лошади никогда дифтерией не болеют, то антидифтерит их крови обязан, очевидно, не дифтеритному токсину. Неизвестно, почему кровяная сыворотка некоторых нормальных лошадей действительна по отношению к дифтеритному токсину, в то время как сыворотка других несколько не действительна; известно только, что эта особенность далеко не общее явление среди лошадей. Может быть, она объясняется проникновением в организм псевдодифтеритного бацилла, который, как известно, попадает очень часто и в большом количестве. Этот микроб может вызвать образование противопrodukта, не причинив животному болезни. Так, например, Ферстер¹ констатировал в крови ребенка сильно выраженные агглютинативные свойства в тифозной палочке, хотя ребенок этот сам не представлял никаких болезненных симптомов, а только находился среди тифозных больных.

Мы видим, что возражения, направленные против того предположения, что в состав антитоксина входит видоизмененный токсин, до сих пор оказались не в состоянии опровергнуть его, что, впрочем, не доказывает, что эта гипотеза верна. Но так как при современном состоянии наших знаний этот вопрос с точностью не может быть разрешен и так как, с другой стороны, вышеприведенная гипотеза превращения объясняет нам лучше всего причину специфического действия антитоксинов, то мы считаем себя вправе ее формулировать и полагаем, что она заслуживает внимания не менее во всяком случае, чем какая-либо другая.

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1897, т. XXIV, стр. 514.

Чтобы объяснить специфичность и вообще происхождение антитоксинов, Эрлих¹ предложил другую гипотезу. Мы имеем в виду его весьма интересную гипотезу боковых цепей, или рецепторов, о которых была уже речь в некоторых из предыдущих глав этой книги. Она была впервые высказана по поводу антитоксинов в собственном смысле этого слова, т. е. по поводу веществ, могущих помешать отравлению бактериальными токсинами. Чтобы представить свою гипотезу в возможно более ясной форме, Эрлих прибегнул к тетаническому токсину. «Когда животному впрыскивается небольшое количество тетанического токсина, легко убедиться самым точным образом, что последний вскоре фиксируется в центральной нервной системе, по всей вероятности, в двигательных клетках нервных узлов, и что центральная нервная система более, чем всякий другой орган, притягивает к себе тетанический токсин и удерживает очень прочно тетанические молекулы». Эта роль принадлежит боковым цепям протоплазмы, которые и подвергают живую протоплазму продолжительному действию яда. Как только боковая цепь вошла в химическое соединение, она делается неспособной исполнить свою нормальную функцию, следствием чего является образование новых боковых цепей на счет живых частей протоплазмы. В силу того закона, что реакция всегда сильнее, чем причина, ее вызвавшая, новые боковые цепи образуются в таком большом количестве, что они стесняют клетку, давшую им начало, вследствие чего они ею выделяются в кровяную плазму. Попав в кровь, боковые цепи продолжают обнаруживать к тетаническому токсину химическое сродство, и это сродство еще сильнее выражено в том случае, когда боковые цепи находятся в крови в свободном состоянии, чем когда они связаны с клеткой. Благодаря этому сродству эти цепи в крови фиксируют тетанический токсин, введенный в организм, и мешают ему дойти до чувствительных нервных элементов. По этой гипотезе, антитоксины не что иное, как образовавшиеся в большом коли-

¹ Die Werthbemessung des Diphterieresums, Klinisches Jahrbuch, 1897, т. VI, стр. 13, 17.

честве и выделенные в жидкости организма боковые цепи. Эрлих распространил свою теорию на все тела, способные дать начало антитоксинам и антидиастазам. «Вероятно, — говорит Эрлих, — все аналогичные вещества могут сделаться токсичными для организма только в том случае, когда последний способен фиксировать их токсифорные группы в некоторых из своих важных для жизни органов» (стр. 17). По этой теории тетанический антитоксин должен предсуществовать в нормальном организме и должен находиться в центральной нервной системе. В иммунизированном организме эти самые боковые цепи должны образоваться в очень большом количестве в нервных клетках, а оттуда они должны поступать в циркулирующую кровь. Вассерман как приверженец этой теории задался целью констатировать присутствие тетанического антитоксина в нервных центрах нормальных животных. Совместно с Такаки¹ он нашел, что головной и спинной мозг млекопитающих (свинки, кролики), будучи размельчены и смешаны с тетаническим токсином, мешают проявлению токсического действия даже у животных, наиболее чувствительных к тетанусу. Головной мозг в этом отношении оказался более активным, чем спинной. Эта способность нейтрализовать тетанический токсин принадлежит твердым частям нервных центров, жидкая часть мозговой эмульсии оказывается лишенной всякого действия.

Это открытие было вскоре подтверждено разными учеными. Независимо от Вассермана и Такаки эти исследования были опубликованы почти в одно и то же время также Рансомом², действительность указанных выше фактов не подлежит, таким образом, никакому сомнению. Остается только установить, действительно ли «антитоксин» нервных центров у нормальных животных тот же, что и антитоксин, находящийся у животных, иммунизированных к тетаническому токсину, как это предполагают Вассерман и другие поборники теории боковых цепей. «Антитоксин» нервных центров имеет местное действие, он не рас-

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1898, стр. 1.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 68.

творяется и не проникает в другие части тела. Это вытекает из опытов М а р и ¹, сделанных в моей лаборатории, а также из моих собственных опытов ². Если ввести свинке под кожу лапки, со спинной стороны, мозгового вещества в достаточном количестве, чтобы нейтрализовать несколько смертельных доз тетанического токсина, и в то же время под кожу этой самой лапки, но со стороны брюха смертельную дозу этого токсина, то свинка погибает от типичного тетануса. Антитоксическое действие нервного вещества не распространяется, следовательно, и даже на малом расстоянии; оно исключительно местного характера.

Тот факт, что фиксация тетанического яда на мозговом веществе — явление скоропреходящее, также говорит против отождествления действия вещества нервных центров с действием настоящего антитоксина на токсин. Мы видели, что смесь токсина и мозговой массы, не вызывающая тетанических явлений при впрыскивании в брюшную полость, вызывает, наоборот, тяжелый тетанус, если ее ввести под кожу бедра; в этом последнем случае токсин отщепляется от частичек мозгового вещества, первоначально его фиксировавших. Д а н и ш ³ также наблюдал, что если смесь мозговой эмульсии и тетанического токсина оставить на некоторое время в физиологическом растворе хлористого натрия или в дистиллированной воде, или, наконец, в 10% растворе хлористого натрия, то токсин переходит в жидкую часть эмульсии. Поэтому фиксирование токсина мозговой субстанцией можно скорее сравнить с действием красящих веществ на ткани, чем с настоящим химическим соединением.

Ученые, повторившие опыты В а с с е р м а н а и Т а к а к и, были поражены той разницей, которую наблюдают при сравнении действия на тетанический токсин мозговой эмульсии, с одной стороны, и мозга живого животного — с другой. В то время как эмульсия, приготовленная из мозга свинки, животного, чрезвычайно чувствительного к тетанусу,

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 91.

² Ibid., стр. 81 и 263.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 156.

задерживала отравление, мозг живой свинки оказывался неспособным нейтрализовать самые малые дозы токсина. Далее, Ру и Боррель¹ заметили, что мозг нормальных кроликов, равно как и вакцинированных против столбняка, весьма чувствителен к тетаническому токсину. Кролики обеих категорий при введении в мозг тетанического токсина представляют особенно характерные явления мозгового тетануса. Напротив, если впрыснуть чувствительным животным сделанную *in vitro* смесь мозговой субстанции кролика с тетаническим токсином, то животные остаются здоровыми.

Ввиду этого существенного различия между антитоксическим действием живого мозга и мозговой эмульсии, ввиду чисто местного противотетанического действия этой мозговой эмульсии некоторые экспериментаторы заключили, что головной мозг нельзя рассматривать как место образования настоящего антитоксина, циркулирующего в организме иммунизированных животных. Это мнение высказали Ру и Боррель, Мари и я сам. Кнорр² присоединился к этому мнению, когда он увидел, что кролики, заболевшие тетанусом, представляют в продолжение целых недель контрактуры и не способны выработать в своих нервных клетках достаточно антитоксина, чтобы противодействовать интоксикации, в то время как в крови их уже имеется растворенный антитоксин.

Тогда вообще представляли себе, что предполагаемые боковые цепи Эрлиха бывают способны в некоторых случаях не только фиксировать, но и нейтрализовать токсин. Вот почему полагали, что эти боковые цепи, размножившиеся в большом числе в мозговых клетках, должны были бы действовать нейтрализующим образом в самом мозгу. Когда же из опытов Ру и Борреля стало ясно, что у вакцинированных кроликов мозг также чувствителен, то его перестали рассматривать как источник антитоксина.

Впоследствии Эрлих и его адепты, в числе которых мы должны упомянуть Вейгерта, развили в значительной степени теорию боковых цепей и этим дали возможность

¹ Annales de l'institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 225.

² Münchener medizinische Wochenschrift, 1898.

интерпретировать несколько иначе разные факты, раньше установленные. В молекуле токсинов Эрлих различает гаптофорную группу, которая входит в соединение с боковой цепью, или с соответствующим рецептором живых элементов, и токсифорную группу, которая производит отравление протоплазмы. Вот почему, когда эти боковые цепи находятся в большом количестве в нервных элементах, их произведших, они могут сделаться опасными для последних в силу того, что они притягивают токсические молекулы. В этом случае эти боковые цепи или рецепторы притягивают яд, подобно плохо устроенному громоотводу, который притягивает молнию. Поэтому кролики, вакцинированные против тетанического токсина, заболевают tetанусом, когда им токсин вводится прямо в мозг. Рецепторы, выделенные в кровь, исполняют функцию настоящих антитоксинов только вдали от нервных центров; они там соединяются с гаптофорной группой токсической молекулы, оставляя группу токсифорную неприкосновенной; будучи отдалена от нервных клеток, эта токсифорная группа неспособна проявить свое вредное действие.

Если стать на эту точку зрения, то можно объяснить не только головномозговой tetанус вакцинированных животных, но также их чрезвычайную чувствительность, на которую Ф. Беринг так обращал внимание. Возражения, сделанные против нервного происхождения антитоксина, теряют таким образом в значительной мере свою силу. Если сопоставить наряду с этой гипотезой другие данные, собранные по этому вопросу, то легко убедиться в той огромной трудности, которую представляет разрешение разбираемого вопроса. Задолго до того, что Вассерман и Такаки опубликовали свои опыты, я пытался разрешить этот вопрос таким образом: я извлекал у куриц часть головного и спинного мозга, рассчитывая на то, что птицы, будучи животными, вырабатывающими хорошо антитоксин, вынесут подобного рода операции. Мои надежды, однако, не оправдались; мне никак не удалось сохранить моим курам жизнь настолько, чтобы иметь возможность довести опыт до конца. Ввиду этого приходится пока ограничиться непрямыми аргументами. Если

действительно нервные центры вырабатывают тетанический антитоксин и выделяют его в кровь, то в известный момент эти органы должны заключать его в большем количестве, чем кровь и другие органы. Напомним по этому случаю читателю исследования Пфейффера и Маркса, а также Дейтча, доказавшие, что у животных, вакцинированных против известных микробов, фагоцитарные органы содержат большее количество превентивного вещества, чем кровяная сыворотка. Аналогичный результат получается при сравнении количества тетанического антитоксина нервных центров и крови у животных, иммунизированных против тетануса. Сделанные мной в этом направлении опыты не говорят в пользу гипотезы о нервном происхождении тетанического антитоксина.

Головной и спинной мозг кур, убитых в начале появления тетанического антитоксина в крови, не обнаружил присутствия антитоксина во сколько-нибудь заметном количестве¹. Но этот результат можно было бы объяснить тем, что в нервных центрах накапливается токсин, который и мешает обнаружить антитоксин. Поэтому в моих последующих опытах² я пользовался животными, которые были давно иммунизированы и кровь которых все еще сохранила антитоксические свойства. С этой целью я убил одну курицу, которая около восьми месяцев не получала уже токсина, и одну свинку, которая в последний раз получила тетанический токсин два года тому назад. После того как я извлек часть головного мозга у этих обоих животных, я констатировал, что кровь их более антитоксична, чем она была раньше, что указывало на то, что источник антитоксина еще не иссяк. Для того чтобы узнать, находится ли этот источник в нервных центрах, я исследовал сравнительно антитоксическую способность головного мозга, спинного мозга, а также некоторых других органов, равно как крови и экссудатов. Результат получился на этот раз опять-таки отрицательный. Нервные центры оказались менее антитоксичными, чем кровь и другие

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 801.

² Ibid., 1898, т. XII, стр. 81.

жидкости организма, и даже менее активными, чем некоторые другие органы, особенно чем печень и почки.

Итак, в пользу нервного происхождения тетанического антитоксина остается только нейтрализующее действие мозгового вещества по отношению к тетаническому токсину. Ввиду отсутствия других доказательств этот факт приобретает большую важность. Мы уже имели случай указать, что это действие основано на фиксировании токсина известными частями головного и спинного мозга и что это фиксирование скоропреходяще и непрочно. Вправе ли мы отождествить это фиксирование с тем, которое наблюдается у живых и чувствительных к тетаническому отравлению животных? Вскоре после сделанного Вассерманом и Такаки открытия мы констатировали, что смесь мозговой эмульсии лягушки и тетанического токсина, впрыснутая животным, не может предохранить последних от смертельного тетануса. Это наблюдение было подтверждено Курмоном и Дойоном¹ в целом ряде опытов, сделанных в разных условиях. Они нашли, что «мозг лягушек, нагретых или ненагретых, находившийся в продолжение нескольких часов в смеси с токсином при комнатной температуре или при 38°, нисколько не обладает нейтрализующими свойствами, даже употребленный в большом количестве». Этот факт нисколько нас не удивил бы, если бы дело шло о животном, нечувствительном к тетанусу: но дело именно в том, что лягушка очень чувствительна, как это мы видели в предыдущей главе. На холоду она с трудом заболевает столбняком, но выше 25—30° она делается очень чувствительной. Черепахи — животные, совершенно не восприимчивые к этому токсину; их мозг, однако, превращенный в эмульсию и смешанный с тетаническим токсином, обладает до некоторой степени способностью предохранять отравление у животных чувствительных. А между тем мозг живой лягушки поглощает тетанический токсин, как это следует из опытов Моргенрота. Надо, значит, полагать, что живые элементы мозга и элементы мозговой эмульсии различно резорбируют

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1898, стр. 602.

тетанический токсин. Это замечание справедливо также для некоторых других токсинов. Дифтеритный яд весьма токсичен при впрыскивании в мозг свинки и кролика. В этих условиях даже крысы, как это показали Р у н Б о р р е л ь (1. с., стр. 238), могут быть легко отравлены дифтеритным токсином. Известные дозы токсина, могущие быть впрыснуты крысам без всякого для них вреда, вызывают смертельное отравление, когда они вводятся в головной мозг. А между тем эмульсия головного мозга, смешанная с дифтеритным токсином, несколько не в состоянии предохранить от смерти животных, чувствительных к токсину. Многочисленные попытки, сделанные с целью воспроизвести опыт В а с с е р м а н а и Т а к а к и с дифтеритным токсином, оказались вполне тщетными. Точно так же опыты со змеиным ядом дали отрицательные результаты. К а л ь м е т т¹ сделал несколько опытов с эмульсией мозга кроликов и змеиным ядом, чтобы посмотреть, обладают ли элементы нервной системы способностью нейтрализовать змеиный яд, подобно тому как это наблюдается для тетанического токсина. «Ни одна из этих эмульсий, — утверждает К а л ь м е т т, — не обнаружила ни антитоксических, ни превентивных свойств *in vitro*. Нельзя поэтому установить аналогии между действием нервных элементов на тетанический токсин и на змеиный яд». А между тем змеиный яд, подобно дифтеритному токсину и тетаническому, оказывает несомненное действие на нервные центры.

Известно, с другой стороны, что способность фиксироваться на мозговой субстанции не принадлежит исключительно тетаническому токсину. К е м п н е р и Ш е п и л е в с к и й² получили этот самый результат с токсином ботулизма (продукт выделения анаэробного микроба, открытого в а н Э р м е н г е м о м и вызывающего кишечное отравление при питании известными продуктами). Головной мозг и спинной мозг свинки в состоянии эмульсии, смешанные с токсином ботулизма, мешают отравлению животных, чувствительных

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 343.

² Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXII, стр. 213.

к этому токсину, совершенно так же, как это наблюдали В а с с е р м а н и Т а к а к и во всех опытах над тетанусом.

К е м п н е р и Ш е п и л е в с к и й пожелали изучить ближе то вещество, или те вещества, которые заключаются в нервных центрах и которые, фиксируя токсин, препятствуют отравлению; они заметили, что если впрыснуть смесь лецитина или холестерина с этим токсином или же если впрыснуть эти вещества порознь, но в одно время, то можно предохранить мышь от смерти так же, как это достигается с мозговым веществом. Наоборот, если впрыснуть лецитин или холестерин раньше, чем токсин, то результат получается совсем иной. В этом случае указанные вещества неспособны были воспрепятствовать отравлению, между тем как мозговое вещество обнаруживало несомненное превентивное действие. К е м п н е р и Ш е п и л е в с к и й заметили также, что нагревание отражается на мешающем действии лецитина или холестерина в меньшей степени, чем на эмульсии из мозга.

Эти самые ученые распространили свои исследования на действие жиров; они установили, что оливковое масло, нейтрализованное щелочью и смешанное с двойной и даже четверной смертельной дозой ботулического токсина, предохраняет мышей и свинок от смертельного отравления. Тирозин также оказался способным предохранить мышей от отравления этим ядом не только в том случае, когда он впрыскивался в одно время, но даже когда он впрыскивался 24 часами ранее, чем этот яд. В заключение своей работы К е м п н е р и Ш е п и л е в с к и й говорят, что им удалось констатировать «предохраняющий эффект по отношению к ботулизму не только с веществом нервных центров, но и с разными другими веществами» (стр. 221). Опыты свои с холестерином и тирозином они предприняли, основываясь на предшествовавших исследованиях Ф и з а л и к с а ¹, показавшего, что желчные соли, равно как холестерин и тирозин, способны предохранить животных от змеиного яда.

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1897, стр. 1053; 1898, стр. 431. Comptes-rendus de la Société de biologie, 1897, стр. 1057; 1898, стр. 153.

Принимая в соображение вышеуказанные факты, надо полагать, что в действии нервных центров на токсины главная роль принадлежит жировым веществам; последние фиксируют в течение некоторого времени яды, позволяя таким образом организму избежать их вредного действия. Интересно отметить тот факт, что токсическое действие тетанического токсина может быть нейтрализовано и другими веществами, помимо мозговой эмульсии. Так, в лаборатории Р у было установлено Студенским¹, что кармин фиксирует тетанический токсин и мешает последнему действовать на морских свинок. Но эта фиксация на кармине так же мало прочна, как и фиксация на мозговой субстанции. Если кармин, фиксировавший тетанотоксин, поместить в дистиллированную воду, то токсин окисляется и жидкость в состоянии вызвать столбняк у животного. Эта фиксация, будь она на кармине или на мозговом веществе, не сопровождается разрушением или исчезновением токсина. Если предварительно кармин растворить или промацерировать в воде (особенно в горячей), то он теряет затем способность фиксировать токсин и не в состоянии поэтому предохранить от отравления. Точно так же стерилизация кармина в физиологическом растворе при 120°, 100° и даже при 60° лишает его защитной способности, между тем как нагревание в сухом виде и в пажных трубках несколько на этой способности не отражается.

Кармин, берущий начало из жирового вещества кошеня, оказывает антитоксическое действие, аналогичное тому, которое наблюдается при мацерации нервных центров. Если это действие обязано присутствию жиров, то делается понятным, почему головной мозг лягушки, бедный жиром, не способен фиксировать тетанический токсин и предохранить животное от его вредного действия. Как бы то ни было, тот факт, что вещества различного свойства способны оказывать на токсины такое же влияние, как эмульсия нервных центров, не позволяет смотреть на опыт Вассермана и Та-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 126.

каки как иа доказательство того, что тетанический антитоксин происхождения нервного. Аналогия с данными, известными относительно антицитотоксинов и изложенными в главе V, говорит также против этой гипотезы. Напомним читателю, что обе составные части антиспермотоксина, антицитаз и антиспермофиксатор, вырабатываются хорошо и у животных кастрированных, следовательно, они берут свое начало не от сперматозоидов, представляющих элементы, чувствительные к спермотоксину. Факты, известные относительно антигемотоксинов, указывают также на то, что последние происходят от других элементов, чем красные кровяные шарики.

Это последнее положение как будто находится в противоречии с весьма интересными исследованиями Раисома¹ над гемолитическим действием сапонина, произведенными в лаборатории Мейера в Марбурге. Этот глюкозид растворяет красные кровяные шарики многих позвоночных благодаря своей способности фиксироваться на стромах этих шариков. Сапонин, оказывается, соединяется с холестерином стромы, вследствие чего красные шарики изменяются и позволяют гемоглобину диффундировать в окружающую среду. Но этот же холестерин, благодаря которому яд попадает в шарики, мешает последним растворяться, когда они омываются кровяной сывороткой. Кровяная сыворотка играет роль антитоксина по отношению к сапонику благодаря заключающемуся в ней холестерину. Холестерин сыворотки, фиксируясь на сапонине, мешает ему пробраться к красным шарикам и исполняет таким образом функцию хорошо устроенного громотвода. Наоборот, когда холестерин стромы шариков фиксируется на сапонине, то он им оказывает дурную услугу, как это случается с плохо устроенным громотводом. Ввиду этих фактов, находящихся в согласии с постулатами теории Эрлиха, Раисом предположил, что в вопросе гемолизинов и антигемолизинов холестерин, может быть, играет аналогичную роль. Опыты его, однако, не оправдали этого предположения.

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1901, стр. 194.

Ввиду того что, по опытам Кальметта¹ и по мнению Эрлиха, алкалоиды и глюкозиды вообще не в состоянии дать начало антитоксинам, можно было бы считать бесполезными попытки получить антисапонин с тем, чтобы сравнить его с холестерином. Но в этих тонких вопросах не следует слишком полагаться на соображения *a priori*. До последнего времени полагали, что вещества со сложной молекулой, как белковые вещества, токсины и растворимые ферменты, должны всегда вырабатывать в организме противотела, в то время как простые тела, имеющие определенный химический состав, этим свойством не обладают. В действительности вопрос этот стоит теперь несколько иначе. В главе V мы уже упоминали о безуспешных попытках Эрлиха и Моргенрота получить известные антификсаторы. А между тем фиксаторы принадлежат к числу тел, способных вызвать образование противотел, как это следует из исследований Бордэ и из наших собственных. С другой стороны, некоторые минеральные яды, вопреки всем ожиданиям, впрыснутые животному, дают начало противоядиям. Этот совершенно непредвиденный факт пришлось констатировать Безредке², когда он производил в моей лаборатории свои исследования над приучаемостью к мышьяку. Автор задался целью изучить механизм невосприимчивости по отношению к мышьяку, несколько не имея в виду возможности какого-либо антитоксического действия, которое было исключено на основании предыдущих работ. Но это действие было настолько очевидно, что не было возможности с ним не считаться.

Сыворотка животных, иммунизированных против мышьяковистой кислоты, оказалось, обладает одновременно предохранительными и антитоксическими свойствами по отношению к дозе мышьяка, убивающей кролика в 48 часов. Моришима³, работавший в лаборатории Гейманса в Генте, высказал сомнение по поводу этих результатов. Но его

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 244.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 465.

³ Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1900, т. VII, стр. 65.

возражения не могут поколебать данных Безредки, основанных на весьма точных и многочисленных опытах, при которых мы сами присутствовали.

Моришима упустил из виду некоторые важные обстоятельства и производил свои опыты, не сопровождая их всегда контрольными опытами. Это между тем весьма важно, так как восприимчивость кроликов к мышьяку зависит от массы разных причин и в известные времена года их гораздо труднее приучить к мышьяку, чем в другие. Только путем продолжительных и многочисленных опытов можно прийти к точным и доказательным результатам.

Исходя из этих фактов, я считал полезным установить, нельзя ли впрыскиваниями животным сапонаина усилить противосапонические свойства их кровяной сыворотки, и если это возможно, то не обязано ли это антитоксическое действие увеличению количества холестерина в сыворотке. Я поэтому попросил Безредку поставить опыты в этом направлении. Нескольким свинкам впрыскивались в продолжение более двух месяцев прогрессивные дозы сапонаина, но их сыворотка по истечении этого времени не обнаружила усиления противосапонических свойств. В данном случае, следовательно, согласно теории Эрлиха, глюкозид не дал начала антитоксину, и наши сведения о происхождении противотел, таким образом, не подвинулись вперед.

В своей первой статье, посвященной теории боковых цепей, Эрлих настаивал на нервном происхождении антитетанина, указывая на это как на пример образования антитоксина органами, которые чувствительны к данному яду. Но с тех пор, как Эрлих стал различать гаптофорную и токсифорную группы в токсической молекуле, он приписывает самое важное значение боковой цепи, фиксирующей гаптофорную группу. «Образование антитоксинов, — заявил он в своей вступительной речи, произнесенной во Франкфуртском институте¹, — кажется таким образом совершенно независимым от действия токсифорных элементов». Другими словами, для того чтобы клетка была способна произвести антитоксин, нет

¹ Semaine médicale, 1899, 6 décembre, стр. 411.

никакой надобности, чтобы она была чувствительна к токсическому действию яда; необходимо только, чтобы она обладала рецепторами, или боковыми цепями, способными войти в соединение с гаптофорной группой токсина. Вот почему удалось получить антитоксины, как это было указано выше, исходя из измененных токсинов, которых токсическое действие ничтожно и которые между тем сохраняют способность входить в соединение с антитоксическими веществами. По Эрлиху, эти измененные токсины суть токсониды, в которых токсифорная группа совершенно уничтожена, «в то время как гаптофорная, заведующая образованием иммунизирующих веществ, осталась в полной своей неприкосновенности». Понятно, что в подобных условиях тетанический антитоксин может образоваться и не в нервных центрах, а также в других органах. Для этого достаточно, чтобы, помимо нервных клеток, существовали другие живые элементы, которые были бы способны фиксировать тетанический токсин, или, выражаясь языком Эрлиха, чтобы существовали элементы с боковыми цепями, имеющие сродство к гаптофорной группе тетанического яда.

Дэниц¹ уже высказал предположение, что у кролика тетанический токсин может фиксироваться не только на нервных элементах, но также на разного рода других клетках.

Существование таких клеток, помимо нервной системы, более чем гипотетично; это очень ясно вытекает из опытов Ру и Борреля над головнымозговым столбиком. Чтобы вызвать эту болезнь у кролика, достаточно ему ввести непосредственно в головной мозг самую малую дозу токсина. Если ввести гораздо больше дозы этого самого токсина в подкожную клетчатку, то кролик остается здоровым или же представляет легкий и скоропреходящий тетанус. «Невосприимчивость кролика к тетаническому токсину при введении его обыкновенным путем, — заключают из предыдущего Ру и Боррель (1. с., стр. 209), — объясняется не тем, что его нервные центры обладают относительной нечувствительностью, а тем, несомненно, что большая часть введенного яда

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1897, стр. 428.

не доходит до нервных клеток и где-то раньше разрушается в организме».

Эти самые экспериментаторы заметили, что для морских свинок количество тетанического яда, необходимое, чтобы вызвать смертельный tetanus, одно и то же или почти одно и то же, будет ли этот яд введен непосредственно в мозг или в подкожную клетчатку; этот факт указывает на то, что у этого столь чувствительного животного не происходит разрушения токсинов вне нервных центров, и что введенный токсин целиком попадает без задержки в нервные центры. Как видно из доклада, сделанного Э р л и х о м на Всемирном медицинском конгрессе в Париже (в августе 1900 г.), этот ученый соглашается с этими заключениями; вот как он выражается в десятом и одиннадцатом из своих положений: «Рецепторы существуют или исключительно в известных тканях, или в большинстве органов (пример тетанического яда в организме свинок и кроликов)» «...присутствие многочисленных рецепторов в менее важных органах может служить причиной уменьшения чувствительности организма к этому токсину в силу известного рода отклонения молекул токсина»¹. По этому случаю полезно будет напомнить различие в чувствительности, наблюдаемое у свинок и у кроликов, когда им впрыскиваются малые, но часто повторяемые дозы тетанического токсина, как это делал К н о р р в своих опытах, о которых упоминалось выше. Свинки, подвергающиеся этим впрыскиваниям, погибают от tetanus раньше, чем они успевают получить количество токсина, составляющее минимальную смертельную дозу при одиночном впрыскивании. Напротив, кролики отлично выносят повторные дозы и в скором времени приобретают иммунитет по отношению к пятерной смертельной дозе. К н о р р объяснял это различие гиперсенсibilизацией нервных центров свинок и приобретенной нечувствительностью этих самых органов у кроликов. Из опытов Р у и Б о р р е л я над головномозговым tetanusом кроликов, вакцинированных против tetanusа, следует, однако, что

¹ Comptes-rendus du Congrès international de médecine de Paris. Section de bactériologie et de parasitologie, Paris, 1901, стр. 30.

у этих животных никакой потери чувствительности не наблюдается. Надо поэтому подыскать этому явлению другое объяснение. У кроликов, которые подвергаются впрыскиванию малых и повторных доз токсина, этот последний все более и более задерживается известными клеточными элементами, которые мешают ему добраться до нервных центров. Кроме того, этот токсин может быть нейтрализован образующимся вскоре антитоксином. По исследованиям Кнорра¹, антитоксин у кроликов появляется в тех случаях, когда у этих животных, заболевших легкой формой тетануса, оконечности остаются еще в продолжение целых недель сокращенными.

У свинок, представляющих эту форму тетануса, нельзя найти антитоксин в сколько-нибудь заметном количестве, даже после их окончательного выздоровления. Все эти факты вполне гармонируют с предположением, что, помимо нервной системы, в организме существуют клетки, которые поглощают тетанический токсин и вырабатывают антитоксин. У кроликов и у кур эта особенность выражена в гораздо большей степени, чем у морских свинок. По исследованиям Кнорра, «куры вырабатывают значительные количества антитоксина, в то время как тетанические симптомы находятся еще в стадии прогрессирования». А у этого животного, как это мы доказали², часть введенного тетанического токсина поглощается лейкоцитами. Вызывая асептические экссудаты у кур, которым был предварительно привит тетанический токсин, я мог убедиться в том, что эти экссудаты, которые гораздо богаче лейкоцитами, чем кровь, заключают также и более токсина, чем кровь. Я также наблюдал более или менее сильно выраженный лейкоцитоз у кур после впрыскивания несмертельных доз тетанического токсина. Весьма поэтому возможно, что именно лейкоцитам и принадлежит роль защитников организма против проникновения яда в чувствительные нервные центры.

Значительная чувствительность лейкоцитов по отношению к бактериальным токсинам позволяла думать, что эти

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 321.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 808.

клетки играют важную роль в борьбе организма с этими ядами. При впрыскивании их животным обыкновенно наблюдается резкий гиперлейкоцитоз крови. Шатнэ¹ произвел по этому вопросу в моей лаборатории целый ряд опытов над животными, впрыскивая им токсины бактерий (тетануса и дифтерита), растений явнотрачных (рицин и абрин) и животного происхождения (змеиный яд). Ему удалось заметить большую аналогию с явлениями, наблюдаемыми при инфекциях микробами. Когда смерть наступает быстро, количество лейкоцитов значительно уменьшается; когда животные выживают более 24 часов или окончательно выздоравливают, то у них наблюдается гиперлейкоцитоз, часто весьма резко выраженный. У свинок, столь чувствительных к тетанусу, даже после впрыскивания несколько раз смертельной дозы тетанического токсина наблюдается резкий лейкоцитоз; число лейкоцитов остается стационарным или уменьшается только в том случае, когда вводится доза в сто раз более смертельной. В этом отношении явление, наблюдаемое у свинок, аналогично с тем, что известно для сибиреязвенной палочки. Заражение этим столь вирулентным микробом сопровождается сильным лейкоцитозом, но собравшиеся лейкоциты оказываются неспособными захватить микробов и воспрепятствовать их вредному действию. У других животных, как, например, у кроликов и у кур, вмешательство лейкоцитов более действительно и по отношению к сибиреязвенным палочкам, и по отношению к тетаническому токсину.

Когда этот самый токсин вводится не в растворенном виде, а вместе с телами микробов, его содержащих, борьба организма облегчается. В этих условиях даже очень чувствительные животные могут обнаружить значительную невосприимчивость.

Вальяр и Венсан² показали, что если впрыснуть свинкам живых тетанических бацилл или споры этих бацилл, лишенных свободного токсина, то происходит большой наплыв лейкоцитов; последние пожирают бацилл и их споры

¹ Les réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines, Paris, 1894.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. I.

и мешают таким образом появлению инфекции и интоксикации. Токсин, заключающийся в поглощенных микробах, становится безвредным, что доказывает защитительную роль лейкоцитов по отношению к токсину. Это замечание может быть применено и к объяснению выживания животных, очень чувствительных к столбняку, когда им впрыскивается смесь токсина с мозговой эмульсией или с кармином. Как мы уже упоминали, в этой смеси токсин фиксируется на известных частях мозга и на зернах кармина. Эта фиксация очень непрочна, и токсин легко отщепляется; но раз эта смесь введена в организм, она вызывает очень сильное скопление лейкоцитов; последние захватывают частички мозга и зерна кармина и вместе с ними они захватывают также токсин. Опыты Вассермана и Такаки, а также опыты Студенского очень легко объяснить, если допустить вмешательство двух защитительных процессов: первый имеет задачей фиксировать токсин, помещать ему диффундировать и, таким образом, быстро добраться до живых нервных клеток; второй сводится к поглощению фиксированного токсина лейкоцитами, клетками, обладающими рецепторами для гаптофорной группы токсина и в то же время нечувствительными к его группе токсифорной. Когда один из этих двух факторов отсутствует, столбняк неизбежен. Вот почему в опытах Курмона и Дойона над смесью столбнячного токсина и мозговой эмульсии лягушек привитые этой смесью животные погибали от столбняка, несмотря на наплыв лейкоцитов. Так как в указанных условиях токсин не фиксируется на частичках мозговой эмульсии, то вмешательство лейкоцитов не в состоянии увенчаться успехом.

Поглощение столбнячного токсина становится очевидным, когда изучают в деталях опыты с столбнячными спорами Вальера или опыты Вассермана и Такаки со смесью мозговой эмульсии и токсина, или, наконец, опыт Студенского со смесью токсина с кармином. Но когда приходится привести неоспоримые, осязательные доказательства в пользу присутствия столбнячного токсина внутри лейкоцитов, нагруженных спорами, или частичками мозга, или зернами кармина, встречаются очень крупные затруднения.

Каким образом в самом деле доказать с очевидностью присутствие этого яда, фиксировавшегося на разных телах, как не впрыскиванием его в организм? Вот почему при изучении реакции организма на яды весьма важно обращаться к таким телам, присутствие которых может быть легче доказано, чем присутствие бактериальных токсинов. Обратимся прежде всего к алкалоидам, которые представляют в этом отношении большие преимущества, и, в частности, к атропину. Известно, что кролики легко переносят крупные дозы сернокислого атропина даже в том случае, если последний вводится непосредственно в кровь. Наоборот, достаточно ввести в мозг кролика, по способу Р у и Б о р р е л я, незначительные количества атропина, как это показал К а л ь м е т т ¹, чтобы вызвать смертельное отравление. Если ввести в мозг кролику сотую часть той дозы, которая, будучи впрыснута в кровь, не вызывает никаких изменений, то уже через несколько минут можно наблюдать чрезвычайно резкое расширение зрачков, сильное возбуждение, увеличение рефлексов и общую анестезию. После этого наступает паралич и, наконец, смерть через три или четыре часа после впрыскивания. Естественная невосприимчивость кролика по отношению к атропину должна быть отнесена к той же категории явлений, что и невосприимчивость к морфину. Ее следует приписать не врожденной нечувствительности нервных клеток, а некоторой другой причине, которая препятствует алкалоиду дойти до этих клеточных элементов. Чтобы выяснить механизм этой невосприимчивости, К а л ь м е т т впрыснул в вены кроликов довольно значительное количество сернокислого атропина (0,2); затем он пустил этим животным кровь и собрал отдельно кровяную плазму и белые кровяные шарики, отделив их друг от друга помощью центрифуги. Будучи впрыснуты в мозг других кроликов, плазма и шарики вызвали различную реакцию. В то время как явления, последовавшие после крупных доз плазмы, ограничились кратковременным возбуждением и скоропреходящим расширением

¹ Cinquantenaire de la Société de biologie. Юбилейный выпуск, 1899, стр. 202.

зрачков, напротив того, введение такого же количества лейкоцитов сопровождалось тяжелыми явлениями, а часто и смертью в 7—12 часов.

Кальметт заключил из своих опытов, что атропин не остается в жидкой части тела, так как в сыворотке он находится в виде следов, но что он задерживается и поглощается почти тотчас же после впрыскивания белыми кровяными шариками¹. Этот результат был подтвержден Ломбаром² в другой серии опытов. Он впрыснул кроликам и свинкам довольно большие количества сернокислого атропина, после чего он пустил им кровь и собрал отдельно различные части крови. Эти последние он затем ввел не в мозг кроликам, а впрыснул котам, которые очень чувствительны к атропину. Коты, которые получили красные кровяные шарики и плазму, показали самые незначительные явления отравления. Наоборот, у тех котов, которым было впрыснуто соответствующее количество лейкоцитов, наблюдались гораздо более тяжелые явления отравления, как фотофобия, чрезвычайное расширение зрачков, дисфагия и продолжительный понос.

Естественная невосприимчивость животных к атропину, так сильно выраженная, несмотря на чувствительность их нервных элементов, объясняется, таким образом, поглощением атропина лейкоцитами. Это положение удалось оправдать благодаря тонким физиологическим реактивам, известным для некоторых алкалоидов. По отношению к мышьяку демонстрация могла быть сделана полная, так как поглощение этого минерального яда лейкоцитами может быть доказано химическим путем.

¹ Быстрое исчезновение ядов из крови вытекает также из опытов Беринга, Дэнитца, Декроли и Русса (*Archives internationales de pharmacologie et de thérapie*, 1899, т. VI, стр. 211) над змеиным ядом и над дифтеритным и тетаническим токсинами, а также из опытов Гейманса и Мазуана (*ibid.*, 1901, т. VIII, стр. 1) над яблочными и пировинокаменными нитрилами. Через несколько минут после впрыскивания в вены эти яды поглощаются клеточными элементами.

² *Contribution à l'étude physiologique du leucocyte*, Paris, 1901, стр. 39.

В то время как я производил свои исследования над лейкоцитарными явлениями при отравлениях, я мог констатировать¹, что у кроликов, которым впрыскиваются смертельные дозы мышьяковистой кислоты, наблюдается сильное уменьшение числа белых шариков в крови. Напротив, у кроликов, приученных к мышьяку, те дозы мышьяка, которые вызывали гипоплейкоцитоз и смерть у контрольных, давали сильное увеличение числа лейкоцитов.

Позднее, Безредка² предпринял по этому вопросу ряд точных и систематических исследований, которые привели его к весьма интересным результатам. Чтобы упростить условия опыта, ему пришло на мысль ввести в организм трехсернистый мышьяк; эта соль имеет то преимущество, что она трудно растворима, ее легко узнать по ее оранжевому цвету и к тому же она очень токсична. Когда в брюшную полость свинки вводят несмертельные дозы этой соли, происходит прежде всего постепенное уменьшение белых шариков в перитонеальной жидкости. В числе этих последних главную роль почти исключительно играют макрофаги, которые и захватывают желто-красные зерна трехсернистого мышьяка. Через очень короткое время все количество впрыснутой соли заключается внутри лейкоцитов перитонеума, и животные, представляющие столь сильно выраженный фагоцитоз, остаются совершенно здоровыми. Захваченные зерна могут быть еще в продолжение нескольких дней наблюдаемы внутри макрофагов; но с течением времени эти зерна мышьяка распадаются на все более и более мелкие части и, в конце концов, исчезают. Происходит растворение трехсернистого мышьяка внутри фагоцитов и, по всей вероятности, превращение этой соли в другое соединение мышьяка, безвредное для организма. Это последнее, растворившись, выделяется из макрофагов и под конец оставляет организм вместе с мочой.

Так как захватывание трехсернистого мышьяка и превращение его в безвредное состояние совершаются при посредстве фагоцитов, то нужно было предвидеть, что удале-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 719.

² Ibid., 1899, т. XIII, стр. 49 и 209.

ние этих защитительных клеток должно было бы повести к смертельному отравлению даже при таких дозах, которые в нормальных условиях свинками легко переносятся. И действительно, когда Безредка наполнил камышевые мешочки трехсернистым мышьяком и ввел эти мешочки в брюшную полость свинкам, то в скором времени появились симптомы отравления, а затем, в зависимости от количества введенного яда, наступала и смерть через более или менее короткое время. Достаточно было даже ослабить фагоцитарную функцию предварительным впрыскиванием кармина, чтобы свинки затем погнбалн от доз трехсернистого мышьяка, неспособных убить при нормальных условиях. Фагоциты, наевшись зерен кармина, оказались затем не в состоянии поглотить достаточно трехсернистого мышьяка, чтобы предохранить животное от смерти. Наоборот, когда Безредка искусственным путем вызывал предварительно в брюшной полости наплыв лейкоцитов, он мог усилить резистентность животных и сделать их невосприимчивыми к таким дозам трехсернистого мышьяка, которые при обыкновенных условиях были безусловно смертельны. Все эти приведенные факты говорят единогласно в пользу того, что, благодаря своей способности захватывать трехсернистый мышьяк и подвергать его известному превращению, фагоциты оказывают спасительное и иммунизирующее влияние на животный организм. Аналогия между главнейшими явлениями защиты организма в только что указанных примерах с тем, что наблюдается при иммунитете микробном, действительно весьма большая.

После того как Безредка точно установил роль макрофагов при борьбе организма с мало растворимой солью мышьяка, он занялся исследованием лейкоцитарных явлений, наблюдающихся при отравлении растворимыми соединениями мышьяка. Он употребил для своих опытов мышьяковистую кислоту; ему удалось констатировать, что если впрыскивать животным дозы мышьяка, убивающие скорее чем в 24 часа, то в крови наблюдается уменьшение числа лейкоцитов; если же, напротив, впрыскивать дозы несмертельные, то наблюдается сильный гиперлейкоцитоз. Когда Безредка впры-

скивал смертельные дозы мышьяка кроликам, приученным к мышьяку, то они показывали увеличение количества лейкоцитов совершенно так же, как это происходит у кроликов нормальных, получивших несмертельную дозу. Все эти колебания в числе лейкоцитов соответствуют вполне тем, которые были замечены при отравлении трехсернистым мышьяком, и они в то же время указывают на то, что организм и защитительные клетки относятся совершенно одинаково, будь это трудно растворимое или легко растворимое соединение мышьяка. В первом случае было очень легко видеть, что наплыв лейкоцитов в кровь и в брюшной экссудат сопровождается захватом зерен трехсернистого мышьяка. Во втором случае, когда дело шло о растворимом соединении, какова соль мышьяковистого натрия, доказательство поглощения было менее легко привести; но химический анализ составных элементов крови позволил решить этот вопрос самым точным образом. Безредка впрыснул смертельную дозу этой растворимой соли кроликам, приученным к мышьяку, затем он им пустил кровь таким образом, чтобы можно было собрать отдельно плазму, белые и красные шарики. Ряд опытов, произведенных в этих условиях, дал согласные результаты, которые автор резюмировал таким образом: «Хотя количество плазмы и красных кровяных шариков было больше количества лейкоцитов, мы тем не менее могли обнаружить присутствие мышьяка исключительно в лейкоцитах» путем химического анализа. Безредке таким образом удалось обнаружить в белых кровяных шариках присутствие мышьяка только в случаях выживания животных и в случаях, сопровождавшихся явлениями гиперлейкоцитоза.

Этими опытами защитительная роль лейкоцитов при отравлении мышьяком поставлена вне всякого сомнения; оставалось посмотреть, действительно ли нервные элементы, поставленные в непосредственное соприкосновение с мышьяковистоокислым калием, обнаруживают такую чувствительность по отношению к этому яду. Введение раствора этой соли в мозг показало, что достаточно одной сотой дозы того, что впрыскивается под кожу, чтобы вызвать тот же эффект, т. е. смертельное отравление. Этот результат, следовательно,

лишний раз подтверждает чувствительность нервных центров именно к бактериальным токсинам, к алкалоидам и к другим ядам. Но только на примере мышьяковистого калия можно было доказать еще лучше, чем на всяком другом, что естественный и приобретенный иммунитет обязаны поглощению яда лейкоцитами. Эти клетки, будучи сами по себе гораздо менее чувствительны к действию яда, чем нервные элементы, предохраняют организм от отравления.

Очевидно, что мышьяк не есть единственное минеральное вещество, способное быть поглощенным фагоцитами. В науке известны другие факты, подтверждающие только что сказанное. Еще задолго до исследований над мышьяковым отравлением К о б е р т, который в то время был профессором в Дерпте, поручил своим ученикам С т е н д е р у, С а м о й л о в у, Л и п с к о м у и некоторым другим¹ сделать систематические исследования над судьбой железа в организме. Для этой цели они пользовались легко растворимым соединением железа или, лучше сказать, наиболее растворимым, именно сахаратом окиси железа доктора Г о р н е м а н а, не выпадающим в виде осадка в щелочной среде. По опытам этих экспериментаторов, незначительная часть железа, введенная в организм, выделяется почками и кишками, но самая главная часть задерживается в органах, особенно в печени, селезенке и костном мозгу. В этих органах железо поглощается лейкоцитами, которые его фиксируют на продолжительное время и затем выносят его в кишки.

Я имел случай наблюдать судьбу этого железного препарата доктора Г о р н е м а н а в организме позвоночных различных видов. Спустя некоторое время после введения железа в кровь, в перитонеум или под кожу его находят (помощью микрохимической реакции с железосинеродистым калием) в разных категориях фагоцитов, главным образом в лейкоцитах, в звездчатых клетках печени и в макрофагах селезеночной пульпы. Клетки, которые не обладают фагоцитарными функциями, каковы, например, базофильные клетки

¹ Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat, 1893, 1894 т. VII—X.

Эрлиха, столь многочисленные в лимфе крыс, содержат очень мало железа, в то время как макро- и микрофаги им переполнены¹. По поводу этих данных Вейгер² сделал возражение, что лейкоциты поглощают только железо, выпавшее в виде зерен, но мои личные опыты мне позволили убедиться, что наряду с зернами наблюдается настоящее поглощение и растворенного железа. Впрочем, после опытов, произведенных над мышьяковистым калием, эти прения потеряли свою первоначальную важность.

По Самойлову³, растворимые соли серебра подвергаются в организме той же участи, что и сахарат окиси железа, т. е. также поглощаются фагоцитарными элементами. Прибавим к этому, что, по опытам Арнозана и Монтеля⁴, лейкоциты поглощают медикаменты, как каломель и салициловый натрий.

Все эти данные служат лучшим доказательством того, что фагоциты не должны быть рассматриваемы как клетки, способные схватывать только трупы микробов и животных клеток, или же как элементы, боящиеся ядов и могущие проявить свою защитительную функцию только под прикрытием антитоксических свойств.

Часто фагоциты обнаруживают отрицательную чувствительность по отношению ко многим ядам, если последние вводятся в слишком большом количестве. Но фагоциты — такие клетки, которые наиболее резистентны к токсическим веществам и защищают благородные элементы организма от отравления. Ввиду этого вполне естественно приписать фагоцитам роль борцов, охраняющих организм от ядов, и возникает вопрос, не они ли и вырабатывают антитоксины. Выше мы видели, что едва ли можно приписать эту функцию элементам, чувствительным к токсическому действию; так,

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 719.

² Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, 1899, 4-й год, стр. 107.

³ Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat, 1893, т. IX, стр. 27.

⁴ Сообщение, сделанное на XIII Международном медицинском конгрессе в Париже, 1900.

например, едва ли можно приписать сперматозоидам способность вырабатывать антиспермотоксин, или красным кровяным шарикам способность вырабатывать антигемотоксин, или, наконец, нервным клеткам способность вырабатывать тетанический антитоксин.

Так как и по теории Эрлиха только гаптофорная группа способна вызвать появление антитоксина у элементов, обладающих соответствующими рецепторами, то весьма возможно, что фагоциты благодаря легкости, с которой они поглощают яды, занимают важное место в деле образования антитоксинов. Это предположение нами было уже высказано несколько раз, а также и некоторыми другими учеными, в числе которых мы можем указать А. Готье¹ и Ж. Курмона². При современном несовершенстве наших знаний это положение не может быть в достаточной степени доказано. Найдутся, может быть, ученые, которые мне возразят, что часто, несмотря на прививки микробов, живых или мертвых, организм не вырабатывает антитоксинов, хотя лейкоцитарная реакция и очень резка. Не следует упускать из виду, что в этих случаях образуются противотела в виде фиксаторов, фагоцитарное происхождение которых может считаться доказанным, но не существует настоящих антитоксинов. Но надо иметь в виду, что различные категории лейкоцитов представляют большие различия, и может статься, что только известная категория лейкоцитов способна вырабатывать антитоксины. Когда животному прививают микробов, будь это живые или мертвые, то в большинстве случаев антитоксины не образуются и в этих случаях реакция совершается главным образом на счет макрофагов. Можно думать, что главный источник антитоксинов представляют макрофаги. В тех случаях, в которых эти именно макрофаги фагоцитируют микробов, кровь приобретает несомненно антитоксические свойства. Это, например, наблюдается при человеческой чуме, микроб которой легко захватывается макрофагами. В этом случае получается антитоксическая сыворотка даже

¹ Les toxines microbiennes et animales, Paris, 1896.

² В учебнике Бушара, *Traité de pathologie générale*, 1900, т. III; статья о «воспалении».

в том случае, когда животному прививаются микробы, живые или мертвые. Этот факт был замечен Ру и его сотрудниками. Другой пример, который говорит в пользу высказанной мной гипотезы, мы видим на каймане. Из всех известных нам животных кайман вырабатывает антитоксины легче всего и скорее всего.

Его лейкоцитарная система состоит из эозинофильных макрофагов, заключающих грануляции, и из макрофагов. Так как эозинофильные клетки обладают слабыми фагоцитарными функциями, то при впрыскивании микробов принимают участие почти исключительно макрофаги. Можно поэтому допустить с известной долей вероятности, что непринятие участия макрофагами в борьбе и у каймана, и у животных, привитых чумой, является благоприятным фактором для образования антитоксинов и в то же время благоприятным для проявления деятельности макрофагов.

Если эти последние играют действительно главную роль в образовании антитоксинов, то нужно ожидать того, что эта функция должна принадлежать не только подвижным макрофагам крови и лимфы, но также и макрофагам неподвижным, находящимся в большом числе почти во всех органах.

Я высказываю эту гипотезу, не желая ей придать большего значения, чем то, которого она заслуживает; может быть, она даст начало новым исследованиям в этой области, еще столь мало изученной¹. Изложение современного состояния вопроса об искусственном иммунитете к токсинам нам показало, что эта задача труднее поддается разрешению, чем вопрос о приобретенном иммунитете к микробам. Уже один тот факт, что микробы могут быть найдены через несколько часов или даже через несколько дней после их проникновения в невосприимчивый организм, нам позволяет заглянуть гораздо дальше в механизм этой невосприимчивости, чем это можно сделать, когда мы имеем дело с токсинами, которые

¹ Недавние исследования Рэмера (Archiv für Ophthalmologie, 1901, т. LII, стр. 72) над антиабрином вполне гармонируют с нашей гипотезой. Ему удалось доказать, что селезенка, костный мозг и конъюнктива глаза, подверженные действию абрина, заключают значительное количество антиабрина. Известно, что эти три органа очень богаты фагоцитами.

мы теряем из виду почти тотчас после впрыскивания. Вот почему наши сведения относительно противомикробной невосприимчивости обширнее тех, которые имеются по невосприимчивости к растворимым продуктам микробов.

Факты, изложенные в настоящей главе, являются подтверждением того положения, которое мы высказали по поводу иммунитета к микробам, а именно, что этот противомикробный иммунитет несколько не зависит от предварительной резистентности организма по отношению к токсинам. Общее правило таково, что иммунитет к микробам вырабатывается легче и раньше, чем иммунитет к их токсическим продуктам.

Хотя еще осталось многое сделать, чтобы выяснить механизм антитоксического иммунитета, но не подлежит никакому сомнению, что главные данные, собранные по вопросу об этом иммунитете, привели к чрезвычайно важным приложениям, как это мы подробнее увидим в одной из следующих глав.

ГЛАВА XIII

НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Защитительная функция кожи. — Отпадание чешуек эпидермиса как средство избавления организма от микробов. — Локализация и задержка микробов в коже. — Вмешательство фагоцитов в защите кожи. — Удаление микробов со слизистой оболочки. — Микробицидная роль слез. — Всасывание токсинов слизистой оболочкой. — Защита роговой оболочки. — Удаление микробов слизистой оболочкой носа. — Защита дыхательных путей. — Пыльные клетки. — Всасывание ядов дыхательными путями. Предполагаемая микробицидная способность слюны. — Роль микробных продуктов в защите ротовой полости. — Антитоксическая роль пепсина. — Защитительная роль кишок. — Отсутствие микробицидного действия кишечных ферментов. — Защитительная функция желчи. — Антитоксическая роль пищеварительных ферментов. — Вспомогательная и мешающая роль кишечных микробов. — Разрушение токсинов этими микробами. — Защитительная роль печени. — Защитительная функция лимфоидных органов кишок. — Защитительная роль слизистых оболочек половых органов. — Самоочищение влагалища.

В предыдущих главах мы изучали внутренние явления невосприимчивости организма, открытого для проникновения микробов и их продуктов.

Мы имели, следовательно, почти всегда дело с экспериментальной невосприимчивостью, изучение которой составляет основание современных сведений относительно общей задачи иммунитета.

Но при естественном ходе явлений дело происходит иначе. Микробы и их токсины проникают в ткани и кровь не посредством шприца или другого инструмента. Они должны сами проложить себе путь сквозь кожу и слизистые обо-

лочки, представляющие более или менее серьезное сопротивление; или же они должны основаться в полостях организма, откуда и наводняют его своими ядами. Эти-то естественные преграды микробам и будем мы рассматривать в настоящей главе.

Кожа составляет очень важную защитительную оболочку для предохранения нежных частей организма против наводнения микробами.

У многих низших и высших животных и у самого человека кожа становитсяместищем иногда очень богатой микробной флоры. Помимо безвредных микробов, в ней встречаются и более или менее опасные мелкие паразиты. Гнойные кокки, как стафилококк и стрептококк, постоянно находятся на человеческой коже, большей частью в глубине каналов волосяных луковиц. Микробы эти пользуются всяким удобным случаем, для того чтобы нападать на организм, вызывая местные повреждения кожи, как прыщи, чирьи, рожу, или же общее заболевание, как при септицемии или пиемии.

Кожа, следовательно, играет очень важную роль, мешая наводнению теми микробами, которые живут постоянно на поверхности тела, или же попадают туда случайно с различными загрязнениями.

Кожа может выполнять такую предохранительную роль благодаря тому, что у большей части животных она покрыта толстым и мало проницаемым слоем. У большинства всех классов беспозвоночных поверхность кожи покрыта хитиновым слоем, то очень тонким и гибким, то проникнутым известковыми слоями и очень твердым, каковы покровы насекомых и ракообразных и раковина моллюсков. Во всех случаях этот кожный покров составляет огромное препятствие для проникновения микробов. Даже у очень мелких животных тонкий кутикулярный покров может успешно мешать внедрению микробов. Так, сапролегнии, эти грибки, столь губительные для многих водяных животных, часто бессильны проникнуть сквозь кутикулярную оболочку. Чтобы преодолеть это препятствие, они должны воспользоваться какой-нибудь щелью или поранением, произведенным помимо их. Часто наблюдаются дафнии, которые посредством

механизма, описанного нами в главе VI, победоносно освобождаются от моноспор с игловидными спорами. Споры этого паразита окружаются белыми кровяными шариками дафний и обращаются ими в обезвреженный детрит. Но случается иногда, что часть этих тонких спор прободает кожную оболочку маленького ракообразного; тогда в хитиновой оболочке образуется крошечное отверстие, не представляющее само по себе никакой опасности. Но как только к ней приближается спора сапролегнии, она тотчас прорастает сквозь это маленькое отверстие, и с этой минуты судьба дафнии решена. Неспособная представить ни малейшего фагоцитарного сопротивления нитям грибка, она вполне завлакивается мицелиумом и умирает.

Вследствие того что целостность кожи так существенна для жизни, выработался довольно совершенный механизм для сохранения покровов. Все животные, на всех ступенях животного царства, претерпевают повреждения и поранения на поверхности тела. Мы¹ часто наблюдали у дафний раны, вызванные укусами других водяных животных. Поверхность этих ран вскоре покрывается богатой микробной растительностью. Лейкоциты стекаются к поврежденному месту и образуют на нем защитительное скопление, но в то же время начинается усиленное размножение соседних клеток эпидермиса, затягивающих рану и отделяющих возобновленную кожу от микробов. Таким образом, все возвращается к порядку, и лейкоциты не замедляют рассеяться и вернуться в кровяной поток.

У таких маленьких и прозрачных животных, как дафнии, все эти явления могут быть рассмотрены непосредственно под микроскопом и могут служить прототипом для множества аналогичных процессов во всем животном царстве. Чем кутикулярные покровы толще и солиднее, тем лучше они предохраняют организм от внедрения микробов.

Кюэно² заметил, что ракообразные, снабженные такой твердой оболочкой, как скорлупа десятиногих, оказываются

¹ Archiv für pathologische Anatomie, 1884, т. XCVI, стр. 192.

² Archives de biologie, 1893, т. XIII, стр. 245.

совершенно обезоруженными с той минуты, как паразиты внедрились в их тело. Последние спокойно располагаются в их тканях, не возбуждая ни малейшей фагоцитарной реакции, что неминуемо приводит к смерти ракообразного. В этом случае защита организма, так сказать, находится в соотношении с препятствием, представляемым скорлупой.

У многих позвоночных кожа также покрыта толстой и твердой оболочкой, каковы чешуи рыб и щитки рептилий. В этом отношении человек с его мягкой и тонкой кожей менее хорошо наделен. Тем не менее это не мешает ему защищаться от проникновения микробов сквозь кожу.

Известный дерматолог С а б у р о¹ дал очень сжатый и в то же время полный очерк роли кожи в защите организма против микробов. Мы заимствуем у него следующие данные.

Эпидермический слой защищается образованием и отпаданием роговых клеток. При нормальных условиях клетки глубоких слоев эпидермиса направляются к поверхности его, где они слущиваются и отпадают.

«Итак, происходит постоянное отпадение омертвевших слоев, и если они заключают микробов, то постоянное удаление последних. Эпидермис плотен и клетки его имеют толстую скорлупу. Микробы же неподвижны или по крайней мере не обладают подвижностью, способствующей проникновению сквозь нее. Микробы проникают сквозь эпидермис только путем размножения на месте: один микроб возникает возле другого, другой перед ним и еще другие перед последним. Таким образом они углубляются между клетками, прижатыми друг к другу, углубляются, как корень в землю. И устойчивость роговых клеток такова, что внутри их никогда не находят микробов, а только между ними» (стр. 734). Эпидермические клетки, населенные микробами, отпадают и этим путем освобождают кожу от последних. Часто этот процесс, медленный и постоянный, остается незаметным, но часто также он усиливается и обнаруживается в форме слущивания чешуек, приводящего к удалению большого количества микробов. Пациент может «без всяких других послед-

¹ Annales de dermatologie et de syphiligraphie, 1900, т. X, стр. 729.

ствий сохранять свои чешуйки десять лет и более. А сколько других чешуйчатых хронических инфекций, развитие которых не усложняется ни ссадиной, ни малейшей ранкой!»

Соединительная ткань человеческой кожи также хорошо защищается; она очень упорна и представляет настоящую ткань препятствий и сопротивления. Проникновение в нее паразитов вызывает утолщение волокнистой сети, что приводит к ограничению микробного очага. Чтобы судить о действительности этой кожной защиты, стоит только сравнить медленное развитие волчанки, т. е. кожного туберкулеза, с частотой в легких и других внутренностях, или же медленное развитие кожного сапа рогатого скота с внутренностным сапом.

При ближайшем рассмотрении процесса, посредством которого постороннее тело окружается в коже волокнистой капсулой, легко убедиться в том, что мы имеем дело с реакцией макрофагов кожи. Эти-то фагоциты захватывают туберкулезные палочки при волчанке и соединяются в гигантские клетки, вызывая усиленное развитие соединительнотканых волокон. Но когда коже грозит наводнение микробами, то мобилизируются не одни только местные макрофаги, но также и лейкоциты. Блуждающие белые кровяные шарики проходят в эпидермис и в соединительную ткань. Несмотря на отсутствие лимфатических путей в эпидермисе, лейкоциты проникают в этот слой, «и на разрезе нормальной кожи не редко встретить там и сям обесформленных и сплюснутых лейкоцитов, захваченных в ту минуту, когда они проскальзывали между клетками мальпигиева слоя (*stratum granulosum*)». Как только эпидермису или коже грозит нашествие микробов, тотчас происходит и скопление различных видов лейкоцитов. Оно остается или в микроскопических размерах, или же видно простому глазу. Часто с поверхности нижнего слоя эпителия отделяются эпидермические чешуйки, наполненные лейкоцитами; часто также кожные лейкоцитарные очаги опоражниваются, выбрасывая микробов с их врагами — фагоцитами.

Ткани кожи в строгом смысле слова, насколько возможно, защищаются от микробов, но как только опасность стано-

вится серьезнее, то организм высылает им на помощь целую армию подвижных фагоцитов. Этот пример кожной защиты может служить прототипом защиты различных других областей тела. Рядом с местным действием всегда наблюдается вмешательство подвижных фагоцитов, но когда оно становится недостаточным, то тотчас устанавливается скопление лейкоцитов гораздо большее, чем в обыкновенных случаях.

Подобно коже, и слизистые оболочки одеты эпителиальным слоем, служащим преградой для микробов. Но, в то время как поверхность кожи суха или едва смочена выделениями кожных желез, слизистые оболочки всегда влажны, что благоприятствует размножению микробов. И на самом деле, слизистые оболочки, наиболее открытые доступу воздуха или внешней среде, всегда заключают более или менее большое количество микробов; между ними всего чаще встречаются патогенные виды, а именно стафилококк, пневмококк и стрептококк. Роль организма в освобождении от них оказывается сложнее, чем при кожной защите.

Слизистая оболочка, прежде всего подверженная заражению микробами, есть конъюнктива глаза. Во время рождения она приходит в соприкосновение со слизистой оболочкой влагалища, с которой переносятся на нее некоторые безобидные или патогенные микробы. Слезам принадлежит функция устранить опасность от соседства и вообще присутствия микробов в конъюнктивальном мешке. Офтальмологи установили, что слезы переносят микробов сквозь слезный проток в носовую полость. С целью убедиться в этом Бах¹ вводил в конъюнктивальный мешок несколькими лицам бациллы Килля и гнойный стафилококк.

Посевы из слез обнаружили очень быстрое исчезновение из них обоих микробов; последние переходили в нос, где присутствие их было доказано посевами носовой слизи на пластинках. Средним числом уже через полчаса громадные количества килевского бацилла, введенного в конъюнктивальный мешок, переносились целиком в носовую полость.

¹ Graefes Archiv für Ophthalmologie, 1894, т. XL, стр. 130.

Пилогенный стафилококк оставался дольше на поверхности конъюнктивы, но и он в большом количестве переходил в нос через слезный проток.

Некоторые наблюдатели, а именно Бернгейм¹, предположили, что слезы, помимо своего чисто механического оборонительного действия, могли уничтожить микробов благодаря микробицидной способности.

Бах (1. с.) подробно исследовал этот вопрос и пришел к тому результату, что несколько видов бактерий, введенных *in vitro* в слезы как здоровых особ, так и заболевших конъюнктивитом или другим глазным страданием, довольно быстро исчезали.

Сравнительные опыты со слезами, предварительно нагретыми до 58° и даже до 70°, большей частью приводили к тому же результату, т. е. к быстрому исчезновению введенных микробов. Ввиду этих фактов названный автор предположил, что бактерицидная способность слез зависит от присутствующих в них солей. Контрольные опыты, сделанные с физиологическим раствором поваренной соли и с различными смесями минеральных солей, заключенных в слезах, действительно показали Баху, что в этих растворах происходит подобное исчезание тех же видов микробов. Он получал тот же результат как с колодезной, так даже и с дистиллированной водой. Во всяком случае очевидно, что слезы не заключают бактерицидных цитазов, аналогичных с теми, которые встречаются в серумах и в других жидкостях, могущих заключать этот фагоцитарный диастаз. Опыты с нагретыми слезами ясно доказывают это.

С другой стороны, эти же опыты дают повод предположить, что уменьшение и даже исчезновение микробов в слезах зависит в значительной степени, а быть может, и вполне от агглютинативного действия солей, факта, доказанного несколькими наблюдателями.

Во всяком случае несомненно, что в защите конъюнктивы глаза против нашествия микробов всего существеннее механическая роль слез. Что защита эта не всегда доста-

¹ Beiträge zur Augenheilkunde, 1893, т. VIII.

точно, доказывает как распространенность конъюнктивитов, так и легкость обобщения некоторых микробов, введенных в конъюнктивальный мешок. Таков случай заражения коккобациллом человеческой чумы. Введенный в конъюнктивальный мешок чувствительных животных (крысы, морской свинки и т. д.), он переходит оттуда в носовую полость и немедленно вызывает обобщенное, смертельное заболевание.

Даже неповрежденная слизистая оболочка конъюнктивы легко всасывает некоторые яды. Всем известно, с какой быстротой введенный в конъюнктивальный мешок атропин вызывает расширение зрачка.

Но эта слизистая оболочка может также допускать проникновение токсинов микробного происхождения. Несколько наблюдателей, особенно Моракс и Элмасиан¹, доказали, что дифтеритный яд, введенный на совершенно неповрежденный и непораненный эпителиальный покров слизистой оболочки глаза, возбуждает местное заболевание, развивающееся довольно продолжительно, но приводящее к образованию настоящих ложных пленок.

Роговая оболочка, пока она не повреждена, также обнаруживает явное сопротивление проникновению микробов и токсинов. Ее эпителий при поранении восстанавливается с большой быстротой, как это вполне доказал Ранвье². Он установил, что стенки раны закрываются посредством процесса механического спайвания эпителия. Это столь быстрое затягивание мешает микробам проникнуть вглубь роговой оболочки и передней камеры глаза.

Мы уже упомянули о том, что конъюнктива глаза освобождается от введенных микробов главным образом механическим удалением их через слезный проток в носовую полость. Последняя в свою очередь защищается аналогичным процессом. В своих опытах над красной килевской палочкой, введенной в конъюнктивальный мешок человека, Бах установил, что эти микробы очень скоро переносятся в носовую полость. В то же время он нашел, что они недолго остаются

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 210.

² Archives d'anatomie microscopique, 1898, т. II, стр. 44, 177.

в последней и что число их уменьшается с часу на час. Через 24 часа, следующие за введением бацилл в конъюнктиву, большей частью их вовсе не находят в носовой слизи. Это удаление микробов производится также механическим путем помощью движения мерцательных ресничек. Очевидно, этому способу обязана слизистая оболочка носа своим относительным отсутствием микробов. Часто при исследовании или при посеве носовой слизи на питательных средах удивляешься слабому числу микробов, находящихся в носу здорового человека. Однако Томсон и Гевлетт¹, конечно, преувеличивают, утверждая, что глубокие части носовой полости приблизительно в 80% случаев лишены микробов. Но несомненно, что в этих областях встречается только незначительное число бактерий, более обильных во внешнем носовом проходе.

Чтобы объяснить малое количество микробов в носовой полости, Вюртц и Лермойе² допустили существование бактерицидной способности носовой слизи. Они утверждают, что сибиреязвенная палочка теряет свою вирулентность для самых чувствительных животных после нескольких часов соприкосновения с носовой слизью и что несколько других микробов, как стафилококки, стрептококки и коккобациллы, ослабевают при этих условиях. Другие ученые, занимавшиеся этим вопросом, пришли к совершенно противоположным результатам. Так, Томсон и Гевлетт нашли, что носовая слизь не бактерицидна, но что она, однако, мешает размножению микробов. Клемперер в сообщении, сделанном на конгрессе ларингологов южной Германии, отрицает бактерицидную способность носовой слизи. Ему никогда не удалось убедиться в том, что слизь эта разрушает микробов, но он также наблюдал, что бактерии с трудом размножаются в ней. Результаты эти, следовательно, подтверждают мнение, по которому слизистая оболочка носа защищается против

¹ The Lancet, 1897, № 3776, стр. 86; British medical journal, 1897, 16 Janv.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1893, стр. 756.

нашествия микробов главным образом помощью механического удаления многочисленных микробов, постоянно попадающих на нее. Некоторые из них с большой легкостью, исходя из носовой полости, распространяются в организме. Таковы микробы инфлуэнцы, человеческой чумы (которые, по мнению нескольких наблюдателей, очень вирулентны, попав в ноздри) и палочки проказы. Последние, по Гольшмидту¹, Штиккеру² и Жанзелму³, часто проникают в человеческий организм через нос.

Несомненно, что носовая полость правильным образом освобождает вдыхаемый воздух от множества заключенных в нем микробов. Последние осаждаются на слизистой оболочке и удаляются с носовой слизью. Часть посторонних тел, заключенных в воздухе, может, однако, пройти сквозь эту первую преграду и проникнуть глубже в трахею и в бронхи, откуда они всего чаще удаляются со слизью благодаря содействию движения мерцательных ресничек.

Несмотря на эту двойную защиту, тонкие тельца и, между прочим, микробы проходят сквозь все препятствия и осаждаются в легочных пузырьках. Факт этот общеизвестен, так как давно уже под именем «пыльных клеток» (*Staubzeller* немецких авторов) были описаны крупные, одноядерные элементы, находящиеся в легочных пузырьках и заключающие внутри себя посторонние зерна, большей частью осажденную копоть, темночерного цвета. Эта проницаемость нормальной легочной ткани для пыли и пигментированных телец была хорошо изучена и доказана Арнольдом⁴ и его учениками. Несколько наблюдателей также принялись за исследование того, относятся ли микробы, попавшие в дыхательные пути, так же как и другие инородные тела. Они начали с того, что заставляли животных вдыхать патогенные для них бактериальные культуры или же вводили им последние в трахею.

¹ La lepre, Paris, 1894.

² Münchener medizinische Wochenschrift, 1897, стр. 1063.

³ Presse médicale, 1899, 8 avril.

⁴ Untersuchungen über Staubinhalation, Leipzig, 1885.

Добытые в этом направлении результаты были очень различны. Морс¹, Высокович² и Гнльдебрандт³ никогда не могли вызвать сибирской язвы, вводя бактеридий в легкие нормальных животных. Поэтому они считают неповрежденную легочную ткань совершенно непроницаемой для ядовитых микробов. Бухнер⁴ же со своими сотрудниками придерживался обратного мнения. Кролики, которых он заставлял вдыхать бактеридий с их спорами, постоянно заболевали смертельной сибирской язвой. Для объяснения этих противоречивых результатов, приписываемых различию употребляемой техники, стремились усовершенствовать методы исследования, особенно стараясь помешать проникновению бактеридий сквозь поранения трахеи или через какой бы то ни было иной путь, чем легочная ткань. Граматчиков⁵ под руководством Баумгартена, для того чтобы окончательно решить этот вопрос, предпринял ряд опытов относительно возможности проникновения палочки сибирской язвы сквозь легочную ткань. С этой целью он вводил в трахею кроликов и морских свинок известное количество сибиреязвенной культуры, после чего промывал дыхательные пути большим количеством бульона или физиологической воды. Несколько из подготовленных таким образом животных выдерживали это заражение. Отсюда Граматчиков заключил, что бактеридия не может проникнуть сквозь нормальную легочную ткань. Он убедился в том, что часть введенных микробов была разрушена в легких, хотя и не мог определить сущность этого бактерицидного действия. Так как в его опытах после бактеридий вводилось такое большое количество жидкости, которое могло удалить их или перенести в такие области, откуда они не могли оказывать никакого вредного влияния, и так как, кроме того, вирулент-

¹ Eingangspforten der Infektionsorganismen, Berlin, 1881.

² Mitteilungen aus der Brehmerschen Heilanstalt, 1899, стр. 287.

³ Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen pathogener Microorganismen, Königsberg, 1888.

⁴ Archiv für Hygiene, 1887, т. VIII, стр. 145.

⁵ Arbeiten aus dem Gebiete der pathologischen Anatomie etc., Braunschweig, 1892, т. I, стр. 450.

ность употребленных микробов была сомнительна (впрыскивания в подкожную клетчатку для контроля вирулентности почти всегда производились с бóльшим количеством культуры, чем введенное в трахею), то попытка Граматчиковова не может считаться доказательной. Наоборот, опыты, сделанные Бухнером с вдыханием спор, и исследование органов подверженных этому животных несомненно показывают, что сибиреязвенная палочка может заразить организм через дыхательные пути.

Впрочем, «болезнь тряпичников» и «прядильщиков шерсти», т. е. легочная сибирская язва, развивающаяся у человека вследствие вдыхания пыли, содержащей сибиреязвенные споры, вполне доказывает возможность проникновения бактеридий сквозь дыхательные пути; это заключение подтверждается легочным заболеванием, вызванным *Aspergillus fumigatus*.

Несмотря на то, что легочная ткань проницаема для патогенных микробов, тем не менее совершенно справедливо, что она обнаруживает сильное препятствие для заражения таким путем. Только в этом случае средством защиты дыхательных пузырьков служит не толщина их стенок, как в коже и в слизистых оболочках, и не механическое удаление мерцательными ресничками или выделениями. В этом случае обязанность освобождать, поскольку возможно, легкие от проникших в них микробов лежит на клеточных элементах.

Рибберт¹ и его ученики в Бонне Флек² и Лэр³ уже довольно давно наблюдали этот факт. Они нашли, что споры *Aspergillus flavescens* и стафилококки, впрыснутые в вены или в трахею, проникают в легочные пузырьки, где они вскоре затем захватываются эпителиальными клетками и лейкоцитами. Лэр видел, что явление это происходит уже через несколько часов и что поглощенные кокки претерпевают внутри фагоцитов прогрессивную дегенерацию и кончают тем, что совершенно исчезают.

¹ Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper, Bonn, 1886.

² Die acute Entzündung der Lunge, Bonn, 1886.

³ Ueber den Untergang der Staphylococcus, etc. Bonn, 1887.

Н. Чистович¹ сделал в моей лаборатории исследование на этот счет. Он также наблюдал поглощение патогенных для кролика микробов, каковы сибиреязвенная бактерия, коккобациллы куриной холеры и бациллы свиной краснухи, «пыльными клетками» легочных пузырьков. Только к этим фактам он прибавил другой важный (о котором мы уже упоминали в главе IV), а именно, что эти фагоцитарные элементы вовсе не эпителиальные клетки, но макрофаги лимфатического происхождения. Фагоциты эти еще не находятся в альвеолах новорожденных животных, но они не замедляют проникнуть туда и занять такое место, что долгое время их считали эпителиальными клетками легочной ткани. Последняя, одетая очень тонкой оболочкой, не способна защищаться от проникновения микробов, и организм посылает ей на помощь целую армию остающихся макрофагов; они освобождают, насколько возможно, легочные пузырьки от микробов и других инородных тел.

При этих условиях в клетках соседних бронхиальных желез легко узнать такие же точно клетки, выполняющие ту же функцию защиты. Уже давно было установлено, что макрофаги этих органов часто переполнены различными инородными зернами, проникающими в легкие вместе с вдыхаемым воздухом.

Токсические вещества могут всасываться слизистой оболочкой дыхательных путей. Рожэ и Байё² доказали это относительно дифтеритного яда, не нуждающегося в поранениях для проникновения в слизистую оболочку трахеи и для образования типичных ложных пленок. Как известно, легкие доступны проникновению токсических газообразных веществ и, кроме того, поверхность их способна очень легко всасывать жидкие яды. Защита пищеварительных органов сложнее защиты дыхательных путей; это и неудивительно ввиду большей сложности пищеварительного аппарата и ввиду разнообразных условий, представляемых им относительно нашествия микробов.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1889, т. III, стр. 337.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1897, стр. 265.

Ротовая полость, столь открытая доступу микробов, попадающих извне с пищей и воздухом, включает очень богатую микробную флору. Миллер¹, автор самой полной работы по этому вопросу, нашел более 30 видов у человека. Несколько представителей этой флоры, как *Leptothrix* и *Spirochaete*, постоянны и очень характерны для ротовой полости человека. Но рядом очень часто встречаются пневмококки, стафилококки и стрептококки, патогенные свойства которых несомненны. Вирулентные дифтерийные палочки также встречаются у некоторых здоровых людей. Удивительно, в самом деле, что при этих условиях поранения во рту очень быстро проходят и что операции в ротовой полости при условиях недостаточной асепсии или, скорее, при отсутствии ее в большинстве случаев не вызывают сколько-нибудь важных осложнений. После некоторых ротовых операций иногда имеют дело с настоящими сложными и открытыми переломами, а между тем обнаженная таким образом рана обыкновенно не служит очагом заражения ни местного, ни общего.

Спрашивается, каким образом может ротовая полость при таких условиях защищаться против всего этого множества столь опасных микробов?

В те времена, когда теория бактерицидной способности жидкостей была всего более в ходу и когда казалось, что она в состоянии решить некоторые, самые важные стороны общей задачи невосприимчивости, стали изучать слюну с этой точки зрения. В результате терпеливых и трудных исследований Санарелли² пришел к тому выводу, что человеческая слюна действует как антисептическое вещество и разрушает множество микробов. Правда, он признает это действие только когда ему подвергают только небольшое количество бактерий; но, даже и когда слюна не в состоянии убить всех микробов, она не позволяет им развиваться, будучи дурной средой для культуры; кроме того, она способна ослабить вирулентность некоторых патогенных микробов, как столь часто встречаемый в ротовой полости пневмококк.

¹ Die Mikroorganismen der Mundhöhle, 2-te Ausgabe, 1892.

² La saliva umana, Siena, 1891; Zentralblatt für Bacteriologie, 1891, т. X, стр. 818.

Однако выводы итальянского ученого не могут быть приняты. Уже Миллер (1. с.) восстал против его утверждений существования бактерицидной способности слюны и возразил ему, что отсутствие питательности человеческой слюны для бактерий объясняется тем, что Санарелли употреблял в своих опытах фильтрованную слюну и, следовательно, лишенную массы питательных веществ, каковы обломки эпителия, слизь и т. д. Гюгеншмидт¹, сделавший у меня в лаборатории специальную работу относительно влияния человеческой слюны на микробов, пришел к результатам, совершенно обратным, чем Санарелли. Несмотря на разнообразие числа употребляемых микробов, ему никогда не удавалось убедиться в бактерицидной способности слюны.

Иногда он наблюдал вначале известную медленность в росте и даже разрушение некоторых посеянных микробов, но такое действие было очень слабо и исключительно. В большинстве же случаев микробы, посеянные в слюне, растут быстро, так что число их вскоре становится гораздо значительнее. В тех случаях, когда слюна оказывалась способной уменьшать число микробов, это мнимое бактерицидное действие наблюдалось не только с нормальной слюной, но и с нагретой до 60°, как в приведенном нами выше случае слез. Относительно некоторых микробов, как торула и стафилококк, нагретая слюна действовала сильнее, чем нормальная. Поэтому невозможно проводить параллель между действием слюны и цитазов.

Так как слюна очень часто заключает (по некоторым авторам, даже постоянно) маленькие количества серносинеродистого калия, то надо было исследовать, способна ли эта соль уничтожать микробов. Опыты, предпринятые с этой целью Гюгеншмидтом, показали, что примененный в дозах, соответствующих тем, которые встречаются в слюне, серносинеродистый калий не играет никакой бактерицидной роли. Слюна, бессильная с антисептической точки зрения, выполняет очень существенную роль в удалении микробов

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 545.

механическим путем. Выделение подчелюстной и других слюнных желез разбавляет бактерий и увлекает их из зева в желудок. Поэтому в болезнях, при которых слюноотделение значительно уменьшается, рот служит главнейшим резервуаром для микробов, способных вызвать вторичные инфекции. Слюна еще полезна и тем, что разбавляет остатки пищи, мешает их застою и, следовательно, их разложению в ротовой полости.

Но, помимо своей непосредственно механической роли, слюна выполняет еще очень существенную косвенную функцию. Жидкость эта содержит микробные продукты и диастазы и способна вызывать положительную химиотаксическую чувствительность лейкоцитов. Гюгеншмидт доказал это, вводя животным стеклянные капиллярные трубочки, содержащие слюну. Через короткое время трубки эти наполнялись значительными скоплениями эмигрировавших лейкоцитов; тот же результат достигался со слюной морских свинок, заключенной в капиллярные трубочки и введенной в брюшную полость животных того же вида. Здесь также лейкоциты стекались в трубочки и поглощали микробов, находившихся в слюне. Влияние последней на приток лейкоцитов важно для защиты ротовой полости, и, по всей вероятности, благодаря этому так быстро заживают в ней раны. Лейкоциты очень многочисленны в ротовых органах, и миндалевидные железы всегда доставляют их в большом количестве.

Не следует упускать из виду, что эпителиальный покров рта и глотки также представляет существенное средство защиты. Как на поверхности кожи роговые клетки постоянно слущиваются, так и эпителиальные клетки в ротовой полости постоянно возобновляются. Это слущивание особенно усиливается во время жевания, когда громадное количество клеток отбрасывается; после всякой еды происходит частичное возобновление покровной поверхности ротовой полости. Будучи покрыты на своей поверхности и в межклеточных пространствах бесчисленным множеством микробов, эпителиальные клетки увлекают их вместе с собой из ротовой полости.

Многочисленные микробы, остающиеся во рту, несмотря на все меры удаления их, должны также иметь известное

влияние на защиту против заражения. Очень вероятно, что многие из этих сапрофитов мешают размножению некоторых болезнетворных бактерий. Однако в настоящее время мы не имеем возможности определить в деталях эту взаимную борьбу между микробами. Предположение это опирается только на аналогии, взятые из других областей организма.

Слюна, неспособная действовать на самих микробов, может влиять на их растворимые продукты, так же как на некоторые другие яды. В этом отношении всего лучше известно действие слюны на змеинный яд. Берман¹, сделавший по этому вопросу исследования в лаборатории Кальметта в Лилле, установил, что амилаз (птиалин) человеческой слюны, смешанный с дозами змеиного яда, вызывающими скорую смерть, окончательно мешает его токсическому действию.

По этому поводу Беринг² напомнил, что древние псины (североафриканское племя) уже в начале нашей эры употребляли свою слюну как средство против змеиного укуса.

Не будучи в состоянии убивать микробов, слюна отбрасывает их механическим путем или наружу, или, всего чаще, в желудок. Кислая среда последнего обнаруживает очень явное действие на микробов. Уже давно заметили, что желудочный сок мешает гниению и может даже приостановить его, когда оно уже очень подвинуто. Из этого заключили, что сок этот антисептичен. Бактериологические исследования, предпринятые для определения этого действия, показали, что несколько видов микробов гибнут через короткое время после того, что их поставили в соприкосновение с желудочным соком *in vitro*. Страус и Вюртц³ видели, что даже сибиреязвенные споры и туберкулезные палочки могут быть разрушены желудочным соком под условием продолжительного пребывания в достаточном количестве этой жидкости. Сравнительные исследования, сделанные с водным раствором

¹ Annales de l'Institut Pasteur. 1898, т. XII, стр. 510.

² Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, стр. 980.

³ Archives de médecine expérimentale, 1899, т. I, стр. 370.

соляной кислоты, показали, что бактерицидное действие желудочного сока зависит исключительно от присутствия этой кислоты, т. е. что пепсин не играет в бактерицидности никакой роли. Сок этот не имеет никакого в строгом смысле слова пищеварительного влияния на микробов, но он уничтожает часть их своей соляной кислотой. Эта антисептическая роль вытекает еще из ряда наблюдений относительно усиленного размножения микробов в случаях, когда соляная кислота оскудевает в желудочном соке.

Несколько исследователей подтвердили бактерицидное действие желудочного сока, обнаруженное особенно против некоторых видов, способных вызывать самые важные заразные болезни. Но существуют, наоборот, бактерии и низшие грибы, очень хорошо выдерживающие антисептическое действие этой жидкости и отлично приспособляющиеся к жизни в желудке. Вот почему даже у животных, у которых желудочный сок заключает всего больше соляной кислоты, как у собаки, желудок содержит целую особенную флору, наиболее характерное свойство которой заключается в относительной нечувствительности к кислотности среды. Самыми распространенными представителями этой флоры являются бластомицеты, дрожжи и торула; рядом с ними можно поставить сарцин и некоторых ацидофильных бацилл. Миллер¹ изолировал нескольких таких желудочных микробов и заметил, что в смеси с пищей они очень хорошо выдерживают действие желудочного сока даже у собаки, у которой последний содержит гораздо больше соляной кислоты, чем у человека и многих млекопитающих². Только эти нечувствительные

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1885, Nr. 49.

² Среди этой ацидофильной флоры следует обратить особенное внимание на один вид микробов. Дело идет о спирилле, открытой Б и ц о ц е р о в слизистой оболочке желудка собаки. С а л о м о н (Zentralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XIX, стр. 433) изучил этого микроба, найденного им, кроме собаки, у кошки и серой крысы. Эта весьма подвижная спирилла размножается на слизистой оболочке и проникает внутрь эпителиальных клеток, где она наблюдается в их вакуолях. Так как последние открываются в наружную среду, то спириллы легко могут проникнуть сквозь их отверстия. Факт этот, следовательно, не имеет ничего общего с фагоцитозом, при котором сама клетка поглощает микробов благодаря своим амебоидным движениям.

к кислоте микробы лишены патогенных свойств и потому их нечего бояться. Но даже и относительно заразных микробов, легко уничтожаемых *in vitro* желудочным соком, еще очень сомнительно в большинстве случаев, разрушаются ли они в самом желудке. Даже тифозный коккобацилл, оказавшийся в опытах Страуса и Вюртца столь чувствительным к разрушительному действию желудочного сока человека, собаки или овцы, может безнаказанно для себя пройти сквозь желудок. В результате своих собственных опытов и опытов своих учеников Штерн¹ пришел к тому выводу, что микроб этот вовсе не изменяется под влиянием содержащего нормальное количество соляной кислоты желудочного сока здорового человека. Только в случае усиленного выделения и усиленной кислотности этого сока тифозный микроб мог бы быть разрушенным, не достигнув до тонких кишок.

Холерный вибрион также способен пройти сквозь желудок и его кислый сок. После того как Кох убедился в сильной чувствительности этого микроба к кислотам *in vitro*, думали обыкновенно, что он должен погибать в содержимом нормального желудка. Но впоследствии, во время холерных эпидемий, во многих случаях находили холерный вибрион в испражнениях здоровых людей. Для того чтобы проникнуть в толстые кишки, он должен был пройти сквозь нормальный желудок. При экспериментальной холере молодых, еще кормящихся молоком матери кроликов также находят множество вибрионов в явно кислотном содержимом желудка и они переходят в тонкие кишки, причем желудочная кислота не нейтрализуется. Пример этот еще раз доказывает нам, что явления, происходящие внутри живого организма, не должны быть отождествляемы с теми, которые происходят в пробирках, вне организма.

Если кислотность желудочного сока имеет некоторое влияние на микробов, то в свою очередь пепсин, заключенный в нем, вредно действует на токсины. Есть такие яды, которые легко всасываются слизистой оболочкой желудка, не будучи видоизмененными. Даже поглощенный через же-

¹ Sammlung klinischer Vorträge, 1898, Nr. 38, стр. 290.

лудок змеиный яд может при известных условиях вызвать отравление. И в самом деле, по опытам Вермана (1. с.), пепсин имеет очень слабое влияние на этот яд. Наоборот, он имеет явное действие на некоторые бактериальные токсины. Гамалея¹ указал на то, что пепсин разрушает дифтеритный яд. Шаррэн и Лефевр² также нашли, что он ослабляет микробные токсины. По мнению Ненцкого и госпож Зибер и Шумовой-Симоновской³, желудочный сок собаки хотя и в слабой степени, но разрушает дифтеритный яд. Один грамм этого сока может обезвредить 50 смертельных доз яда, но для того чтобы действие это наступило, надо, чтобы оба вещества находились в продолжительном соприкосновении. Так как нейтрализованный желудочный сок имеет то же самое действие, то приходится отнести последнее не на счет кислотности, а на счет пепсина. Диастаз этот действует гораздо сильнее на тетанический яд, так что можно одним граммом желудочного сока нейтрализовать 10 000 смертельных доз для морской свинки. Наоборот, абрин не изменяется под влиянием желудочного сока, как было доказано опытами Репэна⁴, сделанными в лаборатории Ру. Однако его действие через желудок слабо, что позволило Эрлиху⁵ предохранять маленьких животных против этого растительного яда. Репэн объясняет этот факт тем, что слизистые оболочки желудка и кишок слабо всасывают абрин. Это же обстоятельство, думает он, может способствовать тому, что некоторые поглощенные через желудок яды остаются недействительными. Однако такое правило не абсолютно. Так, токсин бацилла ботулизма ван Эрменгема⁶ не разрушается пищеварительными диастазами и хорошо всасывается слизистой оболочкой кишечного

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1892, стр. 153.

² Id., 1897, стр. 830. Charri n, Les défenses naturelles de l'organisme, Paris, 1988, стр. 128.

³ Zentralblatt für Bakteriologie, 1898, т. XXIII, стр. 440, 480.

⁴ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 517.

⁵ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1891, стр. 976, 1218.

⁶ Zentralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XIX, стр. 442.

канала. Вот почему, введенный в желудок, он обнаруживает очень сильную токсическую способность.

Желудок, своей кислотностью способный помешать размножению некоторых микробов, плохо защищает от них остальные кишечные пути. Как только кислота ослабевает или исчезает в двенадцатиперстной кишке, микробы начинают размножаться и образуют очень многочисленную флору.

Собственно кишечный канал представляет очень большое разнообразие в животном царстве, и даже у очень близких животных наблюдаются значительные отличия в этом отношении. Различия эти также очень резки с интересующей нас частной точки зрения.

Рядом с насекомыми, кишечный канал которых заключает очень богатую бактериальную флору, как у шелковичных червей, личинок хруща и других, встречаются и такие, у которых кишечный канал содержит только отдельных микробов или вовсе не включает их. Последнее наблюдается у гусениц мелких бабочек, а именно у нескольких видов моли. Такие различия соответствуют разнообразию соков и пищеварительных ферментов этих беспозвоночных. Так как физиология пищеварения этих животных еще очень мало известна, то в настоящее время невозможно точно определить условия, управляющие этими явлениями. Во всяком случае весьма вероятно, что растворимые пищеварительные ферменты уничтожают микробов и мешают им расти в кишечном содержимом. Иначе трудно объяснить то, что у личинок моли, живущих в старых пыльных тканях, в которых нет недостатка в спорах микробов, кишечник совершенно лишен их. Кишечные соки, приспособленные к перевариванию шерсти и даже воска, очевидно, могут также переваривать и самих микробов. У других насекомых, питающихся растениями и другой, более удобоваримой пищей, в содержимом кишок развиваются микробы, как и у многих высших животных. Кишки насекомых часто выстланы хитиновой, очень тонкой оболочкой, не мешающей всасыванию продуктов пищеварения, но защищающей эпителиальный слой от проникновения в него микробов. Мы имеем здесь дело с защитительным приспособлением против нашествия микробов, которое тем более

полезно, что оболочка эта отбрасывается и возобновляется во время линяния; это позволяет насекомому сразу освободиться от большого количества своих микроскопических обитателей.

Панкреатический канал и тонкие кишки позвоночных всегда населены более или менее значительным количеством микробов, между которыми преобладают бациллы. Известно, какие большие затруднения представляются всегда, когда хотят производить опыты с панкреатическим пищеварением вне организма. Щелочная пищеварительная жидкость, заключающая много бактерий, вскоре кишит ими. Поэтому приходится прибегать к антисептическим веществам, чтобы остановить их развитие и обнаружить пищеварительную роль панкреатических растворимых ферментов. Этот столь известный факт, несомненно, говорит в пользу отсутствия какого бы то ни было бактерицидного фермента в тонких кишках высших позвоночных. Но даже у животных, отличающихся замечательной бедностью кишечной флоры, не удастся обнаружить присутствия бактерицидных веществ. Ракообразные, как раки, некоторые черви, как *Ascaris*, содержат очень мало микробов в своем кишечнике. Первые питаются гниющими веществами, вторые живут в тонких кишках человека и животных, населенных мириадами бактерий. Можно было бы, следовательно, думать, что при этих условиях кишечное содержимое должно заключать массу микробов или, в противном случае, какое-нибудь сильно бактерицидное вещество. В действительности ни одно из этих предположений не оправдывается.

Кишечник двух вышеприведенных беспозвоночных очень беден микробами, и содержимое его не обнаруживает никакого сколько-нибудь заметного бактерицидного свойства. Когда вводят немного этого содержимого кишок в пробирки и содержат его при должной температуре, оно немедленно заселяется множеством различных микробов.

Чтобы объяснить бедность микробной флоры кишок в этих примерах, приходится допустить род механического очищения, облегчаемого перистальтическими движениями кишечного канала.

Даже у животных, представляющих изобилие микробов в тонких кишках, должно происходить какое-нибудь явление, обуславливающее исчезновение известного количества их. У млекопитающих тонкие кишки всегда содержат гораздо менее микробов, чем толстые. У птиц слепая кишка всегда гораздо богаче микробами, чем остальные части кишечника.

Ш ю т ц¹ пытался доказать дезинфицирующую способность тонких кишок у собаки, давая ей есть пищу, к которой он прибавлял большое количество гамалеевского вибриона (*Vibrio Metchnikowi*). Убедившись в гибели этих микробов в кишечном канале и в постоянном отсутствии их в экскрементах, Ш ю т ц вводил своим собакам трубку, одна ветвь которой проходила в привратник, а другая в двенадцатиперстную кишку. При помощи маленького аппарата легко можно было прекращать сообщение между желудком и кишками.

Вибрионы, введенные со смоченным в воде бисквитом непосредственно в двенадцатиперстную кишку (причем желудок был совершенно изолирован), попадали только в незначительном количестве в толстые кишки. Нижняя часть толстой прямой кишки и экскременты не давали вибрионных культур и из них вырастали одни коли-бациллы. Дезинфекция кишок в этом случае происходила без всякого участия желудочного сока. Более того, когда Ш ю т ц вскрывал собак после кормления их пищей, смешанной с вибрионами, то последние обнаруживались в кишках. Итак, кислотность желудка неспособна убивать этих микробов и мешать их переходу в тонкие кишки, где исключительно они погибают. Только при помощи таких слабительных, как рицинное масло и каломель, удалось Ш ю т ц у сохранить вибрионы в кишках и обнаружить их в экскрементах. Он не продолжил своих исследований далее этого и не выяснил механизма, посредством которого тонкие кишки уничтожают такое большое количество вибрионов. Он предполагает, что рядом с такой механической причиной, как очень сильные перистальтические движения, существуют и другие причины, способные убивать микробов химическим путем.

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1900, стр. 553.

Итак, вопрос о защите в тонких кишках далеко не выяснен. Собранные по этому вопросу данные указывают только на большую сложность этой задачи. С другой стороны, наблюдается, что очень вирулентные бактерии могут проходить через кишечный канал, не только не вредя организму, но даже погибая в нем. Сибиреязвенная палочка, столь губительная для мышей и морских свинок, может быть проглоченной этими животными совершенно безопасно для них. Ее обнаружили в тонких кишках, но не в толстых, что показывает, что кислотность желудка не может вполне уничтожить ее. Для того чтобы вызвать обобщенную сибирскую язву кишечным путем, надо, чтобы животные проглотили с колючими травами споры бактеридии (как в опытах Пастера¹ и его сотрудников), или же с песком, или с растертым стеклом. Тогда бактеридия проникает сквозь поранения кишок, между тем как целостность кишечных слизистых оболочек мешает этому.

В ненапечатанной еще работе, сделанной в моей лаборатории, М и ч е л ю удалось вызвать смертельную сибирскую язву у морских свинок, заставляя их просто проглатывать споры, смешанные с мякотью хлеба, смоченной в молоке. В течение всего опыта животные не принимали никакой пищи, могущей поранить им кишки. Но в этих опытах примеры инфекции совершенно исключительны. В огромном большинстве случаев животные не заболевают.

Это же правило приложимо и ко многим другим микробам, могущим быть безнаказанно проглоченными, в то время как прививка их в кровь и ткани неминуемо вызывает смертельное заражение. Многие животные могут без малейшей опасности проглатывать большие количества таких бактерий, которые вызывают у человека серьезные кишечные заболевания. Так, никогда не удавалось верным и правильным образом вызвать тиф ни у одного животного вида, которому давали проглотить массу тифозного коккобацилла. Стоит вспомнить затруднения, встреченные многими учеными при попытках вызвать кишечную холеру у лабораторных живот-

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880, т. XCI, стр. 86.

ных, вследствие их сильной невосприимчивости к коховскому вибриону. Только совсем молодые животные, а именно кормящиеся молоком матери кролики, способны заразиться смертельной кишечной холерой, вызванной не только настоящим холерным вибрионом, но и гамалеевским. Как только кролики начинают питаться растительной пищей, они приобретают непреодолимую невосприимчивость.

Несомненно, что не пищеварительные ферменты кишок защищают организм от заражения кишечным путем. Различные бактерии обильно развиваются в содержимом всех частей тонких кишок позвоночных. В растворах трипсина очень хорошо растут не только патогенные микробы, но также и сапрофиты, и самые безобидные бактерии. Опираясь на этот факт, Вейгер¹ даже видел в нем возражение против моей теории, по которой разрушение микробов в организме, а именно уничтожение их фагоцитами, является пищеварительным актом. Действительно, замечательно, что, в то время, как трипсин бессилен против микробов, внутриклеточные ферменты и особенно микроцитазы, родство которых с группой трипсинов несомненно, могут так хорошо переваривать их.

Думали, что из пищеварительных соков преимущественно желчь обнаруживает сильную антисептическую способность. Жидкость эта несомненно не безразлична для некоторых бактерий.

Талма утверждает, что она бактерицидна для некоторых микробов, особенно для дифтеритного. Однако во многих его же опытах желчь оказалась неспособной убивать микробов, введенных непосредственно в желчный пузырь. По исследованиям Жилбера и Доминиси², в желчи могут обильно развиваться микробы, способные вызывать болезни желчных путей, как коккобацилл, например. Мы сами пытались помешать помощью желчи размножению холерного вибриона, но получили совершенно отрицательные результаты в этом отношении. Если неразбавленная желчь так мало действительна для стольких бактерий, очевидно, что

¹ Fortschritte der Medizin, 1887, т. VI, стр. 810.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1894, стр. 38.

нельзя рассчитывать на ее антисептическое действие, когда она переходит в тонкие кишки, где смешивается с различными другими веществами.

Но бактерицидные пищеварительные жидкости тонких кишок, как панкреатический сок, или малодетельные, как желчь, могут тем не менее иметь явное влияние на некоторые яды и, между прочим, на некоторые микробные токсины. По опытам Ненцкого и госпож Зибера и Шумовой-Симановской (1. с.), трипсин гораздо антитоксичнее для дифтеритного яда, чем пепсин.

Так, панкреатический сок кролика и морской свинки гораздо сильнее разрушает этот токсин, чем желудочный сок. Панкреатический сок собаки имеет очень сильное влияние на тот же токсин. Один грамм этой жидкости нейтрализует 10 000 смертельных доз последнего. Верман также нашел, что трипсин мешает отравлению змеиным ядом.

Желчь тоже действует на некоторые яды. Смешанная с дифтеритными и тетаническими токсинами, она мешает их патогенному действию. Она также нейтрализует змеиный яд, как это наблюдали Фрезер¹, Физаликс² и Кальметт³. Все эти яды после 24-часового соприкосновения со свежей желчью не производят никакого вредного действия при впрыскивании смеси новым животным. Желчь, нагретая до 100 или 120°, еще действительна, хотя и слабее.

Но, чтобы достичь этих результатов, необходимо сначала приготовить смесь обеих жидкостей. Желчь, впрыснутая отдельно, одновременно, раньше или позже змеиного яда, несколько не мешает отравлению. Яд этот, введенный непосредственно в желчный пузырь кроликов, вызывает смертельное отравление в такой же степени, как и при подкожном впрыскивании его. Кальметт, сделавший этот опыт, объясняет его отрицательный результат слишком быстрым всасыванием яда, не успевшего подвергнуться разрушительному действию желчи.

¹ British medical journal, 1897, № 1914, стр. 595.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1898, стр. 1057.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 345.

Установлено предохранительное действие желчи на два вируса, микроб которых неизвестен.

К о х у¹ удалось предохранить рогатый скот желчью животных, погибших от чумы рогатого скота, а Ф р а н ц и у с² предохранял животных от бешенства, прививая им вирус этой болезни, смешанный с желчью кроликов, погибших от бешенства.

Только, как было доказано В а л л э³, желчь нормальных кроликов обнаруживает точно такое же действие. Мы имели здесь, следовательно, дело с предохранительным действием самой желчи против вируса бешенства. При современном положении наших сведений невозможно сказать, направлено ли это действие желчи против токсина или против неизвестного микроба. Аналогия говорит в пользу первого из этих предположений.

Желчь, действительная против некоторых ядов, тем не менее не мешает отравлению ни холерным токсином, ни ядом ботулизма — два самых типичных кишечных отравления.

Так как диастазы и пищеварительные соки оказываются неспособными уничтожать микробов и так как некоторые из последних разрушаются в кишках, то надо искать другую причину их гибели. Весьма вероятно, что борьба за существование между микробами, роль которой могла быть усмотрена в ротовой полости, еще существеннее в явлениях патогенного действия или же в недействительности заразных бактерий в кишечном канале⁴. Этот сложный и трудный

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1897, стр. 225, 241.

² Zentralblatt für Bakteriologie, 1898, т. XXIII, стр. 782.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 506.

⁴ Быть может, что кишечные микробы играют также роль в невосприимчивости организма к внутренним червям. Многие примеры такой невосприимчивости поразительны. Так, некоторые паразитические черви способны жить исключительно в кишках одного или очень немногих животных видов. Когда заставляют кроликов пожирать множество цистицерков свиньи, они переходят живыми в тонкие кишки и превращаются в настоящих сколексов. Но вместо того, чтобы размножаться, они выбрасываются наружу и никогда не превращаются в тэзию. До сих пор невосприимчивость

вопрос изучен до сих пор довольно неполно. При исследовании холеры мы заметили, что в известных случаях холерные вибрионы развиваются на желатинных пластинках только по соседству некоторых содействующих микробов, как торулы и сарцины. Руководствуясь этим фактом, нам удалось вызвать кишечную холеру у кроликов, сосущих молоко матери, помощью вибрионных рас, которые оставались безвредными или только в редких случаях вызывали заболевание, когда были проглочены этими животными без других микробов.

Мы могли убедиться в благоприятном влиянии некоторых представителей желудочно-кишечной флоры для настоящей холеры¹. Ввиду этих данных было вполне естественно предположить, что флора эта может также заключать микробов, способных мешать развитию и токсическому действию холерного вибриона. Мы даже высказали гипотезу, что эти мешающие микробы кишечной флоры могут обуславливать невосприимчивость животных, многих людей и даже целого населения в тех городах, в которых никогда не наблюдалось кишечной холеры. Итак, возможно, что содержимое кишок, населенных множеством микробов и лишенное бактерицидных соков, заключает существенный фактор, во многих случаях обеспечивающий невосприимчивость. Однако следует сказать, что продолжительные исследования наши с целью определить на кроликах, питающихся молоком матери, роль микробов, мешающих развитию холеры, не дали удовлетворительных результатов. Предполагаю, что это зависит от нашего весьма неполного знакомства с микробным населением пищеварительных органов.

Если уничтожение проникающих в кишки микробов представителями нормальной кишечной флоры не было до сих пор достаточно выяснено, то свойство последних разрушать микробные токсины зато стоит вне сомнения.

к кишечным паразитам вовсе не была специально изучена, и я высказываю в виде простой гипотезы предположение о роли микробов кишечной флоры.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 547.

Мы¹ показали, что очень многие микробы хорошо развиваются в тетанических культурах, в бульоне, заключающем большое количество специфического токсина. Последний разрушается под влиянием этой микробной флоры, но никогда не вызывает развития антитоксинов. Шаррэн и Манжен² наблюдали аналогичные факты.

Так как разрушение бактериальных токсинов микробами происходит с большим постоянством и быстротой, то совершенно естественно предположить, что то же явление происходит и в кишечном канале живых животных, в который патогенным микробам удалось выделить свои яды.

Так как печень давно уже признана органом, очищающим продукты пищеварения, то возник вопрос, не играет ли она также роли в уничтожении микробных ядов. Некоторые факты указывали на противодействующее влияние ее на действие никотина, атропина и некоторых других алкалоидов. Другие факты доказывали свойство печени превращать в мочевую кислоту аммиачные вещества, являющиеся результатом деятельности пищеварительных желез. Когда Ненцкому, Павлову и их сотрудникам³ удалось соединить воротную вену с полой веной, устраняя таким путем очистительную функцию печени, то собаки их были отравлены вследствие скопления аммиака в организме.

Руководствуясь этими данными относительно защитительной роли печени, пытались применить их к влиянию того же органа на бактериальные токсины, как, например, дифтеритный яд. Но многочисленные попытки в этом направлении привели к отрицательным результатам: печень не оказалась способной разрушать этот токсин.

Бушар, Шаррэн и Рюффер изучали действие печени на яд палочки синего гноя. Им казалось, что они подметили некоторое антитоксическое действие этого органа, но позднее Шаррэн⁴ сам убедился в том, что бактериальные

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 802.

² Comptes-rendus de la Société de biologie, 1897, стр. 545.

³ Архив биологических наук, С.-Петербург, 1892, т. I.

⁴ Les défenses naturelles de l'organisme, Paris, 1898.

выделения только в слабой степени изменены при этих условиях и что действию печени подвергаются преимущественно растворимые в алкоголе вещества. Между тем, как известно, настоящие бактериальные токсины именно нерастворимы в алкоголе. В многочисленных опытах В а л ь я р а, Р у и многих других исследователей тетанического и дифтеритного токсинов никогда не удавалось обнаружить какого бы то ни было антитоксического влияния печени.

Пищеварительные органы на всем своем протяжении снабжены аппаратами защиты против микробов. Они состоят из скоплений лимфоидной ткани в виде групп желез. Таковы миндалевидные железы, пейеровы бляшки, кишечные солитарные фолликулы.

Органы эти производят множество фагоцитов, могущих притти в соприкосновение с микробами.

Р и б б е р т¹ и Б и ц о ц е р о² почти одновременно и независимо друг от друга описали железистые скопления слепой кишки кроликов, в которых они обнаружили присутствие многочисленных микробов, происходящих из содержимого кишок. Они нашли, что большинство этих бактерий заключены внутри клеток, и рассматривали этот случай, как пример фагоцитарной реакции. М а н ф р е д и³ подтвердил это объяснение, доказав, что поглощенные микробы были мертвы. Позднее Р ю ф ф е р⁴ исследовал этот вопрос в моей лаборатории. Он нашел кишечный фагоцитоз в пейеровых бляшках нескольких животных видов и показал, что лимфоидная ткань включает крупных макрофагов, наполненных бактериями и микрофагами, совершающими свое внутриклеточное пищеварение. Между последними он узнал лейкоциты, содержащих в свою очередь микробов. Скопление фагоцитов в лимфоидных органах кишечного канала представляет, так сказать, последний акт борьбы, распространенной на очень большой поверхности.

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1885, стр. 197.

² Zentralblatt für medizinische Wissenschaften, 1885, стр. 801.

³ Giornale internazionale de science mediche, 1886, стр. 318.

⁴ Quarterly journal of microscop, science, 1890, т. CXX, стр. 481.

Уже несколько лет, как было установлено Штёр ом¹, что вдоль стенок кишок и особенно миндалевидных и других лимфатических желез передвигается огромное количество лейкоцитов, выполняющих род паломничества к полостям, наполненным микробами. Это постоянное и нормальное передвижение часто обозначается под названием «штёровского явления». Очевидно, что здесь мы имеем дело с процессом фагоцитарной защиты, в которой лейкоциты, разбросанные в кишечном канале, охотятся за микробами, находящимися всего ближе к живым частям этого органа. В слизи, взятой с поверхности миндалевидных желез здорового человека, постоянно находятся лейкоциты, особенно микрофаги, наполненные различными микробами. Защита в слизистой оболочке пищеварительных органов сложнее, чем в других слизистых оболочках, и многие пункты еще темны и требуют новых исследований. Явления защиты в слизистой оболочке половых органов сходны по существу, но гораздо проще. Поэтому можно было бы ожидать, что они лучше определены и могут выяснять некоторые стороны вопроса защиты организма вообще. И действительно, акушеры и гинекологи очень много занимались этим вопросом, поскольку он касается женских половых органов, но тем не менее наши сведения еще далеко не полны. На эту тему существует уже целая литература, в которой преобладающее значение имеет двухтомная работа Мэн ге и Кренига². И, однако, вопрос решен далеко еще не удовлетворительно.

Вульва и влагалище при рождении не содержат микробов, но вскоре они населяются ими. В этих органах развивается довольно обильная флора, в которой преобладают некоторые виды, как палочка Дё дер лей н а. Итак, микробы могут жить в вульве и во влагалище, а между тем, когда в эти органы вводят культуры различных сапрофитных или патогенных микробов, они вскоре совершенно исчезают. Происходит явление, обозначенное Мэн ге под именем «самоочищения» женских половых органов. Как он, так и его

¹ Virchow's Archiv, 1884, т. XCVII, стр. 211.

² Bakteriologie des weiblichen Genitalkanals, Leipzig, 1897.

предшественники Д ö д е р л е й н и С т р о г а н о в пытались определить механизм этого явления. Явление это менее сложно у новорожденных девочек, чем у взрослых. М э н г е думает, что прежде всего развитию большого числа бактерий мешает кислотность выделений влагалища новорожденных девочек. Вскоре к этой причине присоединяется массовое передвижение лейкоцитов, разрушающих бактерий или фагоцитарным действием, или высвобождением своих продуктов в слизь влагалища. Третий элемент, которому приписывают большое значение, есть вмешательство ацидофильных бактерий, хорошо растущих в кислых выделениях, но мешающих росту других микробов. По мнению Д ö д е р л е й н а, влагалище преимущественно обязано своей защитой против заразных начал палочке, носящей его имя. М э н г е же приписывает это действие целому ряду бактерий.

Он видел, что пиогенный стафилококк, введенный во влагалище новорожденных девочек, растет в нем некоторое время. Присутствие этого микроба вызывало сильное скопление лейкоцитов в слизи влагалища, за которым следовало очень резкое поглощение микробов. Но стафилококки начинали исчезать только тогда, когда влагалище населялось бактериями, составляющими его нормальную флору. Процесс самоочищения оканчивается только через три дня после введения бактерий. М э н г е поставил вопрос: не содействует ли также какой-нибудь чисто механический элемент очищению влагалища от проникающих в него микробов? С целью ответить на это, он вводил зерна киновари во влагалищную полость. Последние оставались в ней дольше микробов, из чего М э н г е вывел, что влагалище неспособно очищаться механическим путем. Однако в этих опытах следует иметь в виду, что микробы, вводимые во влагалище, вызывали сильную лейкоцитарную реакцию. При этом слизистое выделение должно было также усилиться и могло гораздо легче увлечь с собой проникших во влагалище микробов, чем в случае введения киновари. Итак, весьма вероятно, что, как и относительно других слизистых оболочек, в женских половых органах эти оболочки также могут механическим путем удалять мелкие тела и особенно микробов.

С целью выяснения задачи самоочищения влагалища К а х а н е с к у¹ в моей лаборатории предпринял опыты над самками нескольких видов млекопитающих. Так как кобыла доставляет наибольшее количество влагалищной слизи, то исследователь этот остановился на ней для решения вопроса о бактерицидной способности этого выделения. Результат оказался совершенно отрицательным даже по отношению к безобидным сапрофитам, как коккобацилл *Prodigiosus*. Самоочищение влагалища у собаки и кролика также оказалось мало деятельным и мало выраженным. Большей частью микробы, введенные во влагалище, оставались в нем продолжительное время. Из всех явлений микробного разрушения, подмеченных К а х а н е с к у, всего резче было выражено скопление лейкоцитов. Иногда ему удавалось наблюдать интенсивный фагоцитоз, в то время как в других опытах он был редок или даже вполне отсутствовал. Так как многие лейкоциты погибают во влагалищной слизи, то возможно, что в некоторых случаях происходит известное бактерицидное действие цитазов, высвободившихся из этих мертвых лейкоцитов.

Правда, что влагалищная слизь кобылы не обнаруживала этой бактерицидной способности вне организма; на других же животных невозможно было произвести аналогичные опыты вследствие слишком малого количества слизи. Столь распространенная кислотность поверхности слизистой оболочки вульвы и влагалища у женщин может играть некоторую роль в защите против бактерий, не переносящих кислой среды, но животные, изученные К а х а н е с к у, даже собака, не обладают этим преимуществом: их слизистые оболочки большей частью обнаруживают щелочную реакцию.

Кислая реакция также играет роль как средство защиты мочевых путей против проникновения бактерий. Она может быть действительной у человека или животных, имеющих кислую мочу. Но у многих других животных, у которых моча щелочная, микробы тем не менее при нормальных условиях не проникают вглубь мочевых органов. Мочевой

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

пузырь обязан мочеистечению своим избавлением от патогенных и сапрофитных микробов. Если соединить два сосуда, содержащих стерилизованный бульон, таким образом, чтобы жидкость из одного из них медленно переливалась в другой, то в первом не произойдет загрязнения микробами, посеянными во второй. В последнем бульон вскоре превратится в пюре из бактерий, в то время как в первом бульон сохранится нетронутым и асептичным. Этот чисто механический фактор был вполне выяснен Преображенским¹ в работе, сделанной им в лаборатории Дюкло. Стерильность нормального мочевого пузыря должна быть объяснена подобной же причиной. Когда моча задерживается в мочевом пузыре, то в ней очень быстро развиваются бактерии.

С тех пор, как было принято предположение, что надпочечные железы служат для нейтрализации некоторых токсических веществ, выработанных в организме, склонялись допустить, что те же органы могут выполнять антитоксическую роль по отношению к бактериальным ядам. Высказывали гипотезу, что функция эта, кроме надпочечных желез, выполняется щитовидной железой и некоторыми другими загадочными органами.

В главе V мы уже упоминали, что надпочечные железы обнаруживали некоторое антиспермотоксичное действие в некоторых опытах впрыскивания кроликам спермотоксина. Но до сих пор не было указано ни одного определенного факта в пользу антитоксической роли названных органов относительно бактериальных антитоксинов. В своей большой работе о тетанусе Ру и Вальяр² делали опыты в этом направлении, но полученные результаты не позволили им высказаться в положительном смысле.

Для защиты кожи и слизистых оболочек природа не употребляет антисептических веществ. Жидкости, омывающие поверхность рта и других слизистых оболочек, не микробицидны или же обладают этим свойством только в незначительной степени или в виде исключения. Природа освобож-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 699.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 65.

дает слизистые оболочки и кожу от множества микробов, удаляя их эпителиальным слущиванием и отбрасывая их с секретами и жидкими выделениями. Природа выбрала этот механический способ точно так же, как современные медики, заменяющие антисепсию рта, кишок и других органов промыванием чистой физиологической водой. Природа пользуется конкуренцией безобидных микробов, чтобы помешать поселению патогенных микробов. Она постоянно посылает во все слизистые оболочки и кожу армию подвижных фагоцитов, освобождающих их от микробов. Как только последние становятся многочисленнее, фагоцитарная реакция также усиливается. Происходит борьба между обоими живыми элементами: фагоцитами и микробами. Когда первые берут верх, организм остается здоровым.

ГЛАВА XIV

НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ, ПРИОБРЕТЕННАЯ ЕСТЕСТВЕННЫМ ПУТЕМ

Невосприимчивость, приобретенная после выздоровления от заразных болезней. — Невосприимчивость, приобретенная при перемежающейся лихорадке. — Гуморальные свойства выздоравливающих от тифа. — Предохранительная способность крови выздоровевших от азиатской холеры. — Антитоксическая способность крови выздоровевших от дифтерита. — Невосприимчивость, приобретенная наследственным путем. — Отсутствие наследственной невосприимчивости в строгом смысле слова. — Невосприимчивость, переданная кровью матери и желточным веществом. — Невосприимчивость, переданная молоком матери.

Уже давно известно, что после первого приступа очень многих заразных болезней наступает невосприимчивость организма, могущая длиться долгие годы или иногда даже всю остальную жизнь. Задолго до микробиологической эры в медицине было вполне установлено, что выздоровевший от оспы может приближаться и ухаживать за оспенными, не рискуя заболеть вторично. Тот же результат был получен чисто эмпирическим путем относительно нескольких других заразных болезней, как коклюш, тиф, скарлатина, свинка и т. д.

С другой стороны, было установлено, что некоторые заразные болезни, как крупозное воспаление легких, рожа, возвратный тиф, инфлюэнца, не вызывают после себя никакой сколько-нибудь выраженной невосприимчивости. Часто даже замечали, что после первого приступа болезни эти имели явную склонность повторяться. Между этими двумя крайностями стоят заразные болезни, за которыми следует более

кратковременная невосприимчивость, чем после болезней первой категории. Таковы, во-первых, корь, вызывающая сравнительно продолжительную невосприимчивость, человеческая чума, сибирская язва, холера и т. д.

Следует заметить, что первый приступ всех заразных болезней вызывает более или менее продолжительные изменения в организме и всегда вслед за ними наблюдается невосприимчивость. Даже при роже, болезни, повторяющейся так часто, что иные люди, так сказать, точно предназначены заболеть ею через короткие промежутки времени, тем не менее наблюдается невосприимчивость, хотя она и очень мимолетна. Со времени открытия рожистого стрептококка Феллейзен¹ как сам этот ученый, так и некоторые другие прививали этого микроба больным злокачественными опухолями. Во время этих попыток лечения несколько раз было замечено, что после первой прививки, вызвавшей типичное рожистое заболевание, наступал период иммунитета, во время которого прививка стрептококка оставалась без последствий. Заметим также, что при возвратном тифе, привитом обезьянам, также наступает очень кратковременная, но действительная невосприимчивость. Точно так же при крупозном воспалении легких между приступами обыкновенно бывают более или менее продолжительные периоды невосприимчивости.

Обыкновенно думали, что перемежающаяся лихорадка не только не вызывает никакого последующего иммунитета, но что, наоборот, первый приступ ее предрасполагает организм к новому заболеванию этой болезнью. Такого рода факты были часто наблюдаемы и поэтому они несомненно верны. А между тем при некоторых условиях приобретает невосприимчивость и против палюдизма. Во время своего путешествия в Новую Гвинею Кох² нашел, что, в то время как в некоторых странах дети до десятилетнего возраста большей частью болеют перемежающейся лихорадкой и содержат в крови паразитов Лаверана, дети выше этого возраста, а также и взрослые совершенно не страдают этой

¹ *Étiologie des Erysipels*, 1883.

² *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1900, Nr. 49, 50, стр. 781, 801.

болезнью. Кох убежден, что здесь мы имеем дело с примером невосприимчивости, приобретенной естественным путем вследствие перенесения палюдизма в детском возрасте. Этот великий ученый в своих выводах опирается на тот факт, что здоровые взрослые люди, происходящие из тех стран, где у детей наблюдаются паразиты малярии, приходя в другие лихорадочные местности, не заражаются этой болезнью. Между тем, когда в те же местности приходят туземцы из областей, где нет лихорадок, они вскоре заражаются ими. Глогнер¹ пытался объяснить данные, установленные Кохом, тем, что заражающиеся взрослые просто обладают естественной невосприимчивостью, и что здесь мы имеем дело с известного рода подбором: в то время как взрослые, чувствительные к палюдизму, умирают от этой болезни, другие, естественно невосприимчивые к ней, выживают и не заражаются малярией даже в других лихорадочных странах. В подтверждение своего мнения Глогнер приводит пример детей сиротского заведения в Семаранге (на Яве). В течение целых годов они подвержены повторным приступам и новым заражениям малярией, следовательно, неспособны приобрести ни малейшей невосприимчивости. По мнению Коха, пример, приведенный Глогнером, не сравним с вышеизложенным фактом, касающимся детей Новой Гвинеи. В первом случае естественный ход болезни прерывается лечением хинином, которое должно мешать установлению иммунитета; во втором же случае дети предоставлены своей судьбе и вне всякого лечения медленно приобретают настоящую невосприимчивость. Очевидно, что эта приобретенная к палюдизму невосприимчивость — сложное явление, требующее новых исследований, однако несомненно, что при некоторых условиях она подходит под общее правило и может быть естественно приобретенной.

Общее правило заключается в том, что при заразных болезнях невосприимчивость обыкновенно развивается после первого приступа их. Иммунитет этот в некоторых случаях очень продолжителен и, наоборот, очень мимолетен в других.

¹ Virchow's Archiv, 1900, т. CLXII, стр. 222.

Часто возражали против открытых Пастером и его сотрудниками предохранительных прививок ослабленными микробами, что некоторые болезни, как, например, сибирская язва, могут повторяться. Факт этот несомненен: человек может несколько раз заразиться сибиреязвенной палочкой и, несмотря на это, приобретенная невосприимчивость к этой болезни несомненно существует. Только иммунитет этот длится всего один год или несколько лет, а не гораздо дольше, как при тифе, свинке и оспе. Вот почему при попытках искусственного предохранения никогда не следует останавливаться перед возможностью повторения болезни.

Между примерами естественной невосприимчивости надо упомянуть пример сифилиса, представляющего очень исключительный случай. Давно уже вполне установлено многочисленными опытами на человеке, что лица, обнаружившие первичные проявления сифилиса, приобретают очень большую невосприимчивость к новому заражению. Сифилитический шанкр не повторяется, а между тем эта столь явная и стойкая невосприимчивость не мешает человеку, иммунному к новой инфекции, продолжать быть больным и служить почвой для дальнейших сифилитических явлений. Эта своеобразная невосприимчивость оказала большие услуги при установлении этиологии некоторых болезней, в которых могли подозревать сифилитическое происхождение. Многие клиницисты допускали такое происхождение в общем прогрессивном параличе. Другие отрицали причинную связь между этими двумя болезнями. Крафт-Эбинг¹ решил этот вопрос применением закона приобретенной невосприимчивости при сифилисе. Прививка сифилитического яда десяти прогрессивным паралитикам никогда не вызывала развития ни шанкра на месте прививки, ни каких других первичных или вторичных сифилитических явлений. Итак, при прогрессивном параличе существует действительная невосприимчивость к этим явлениям; следовательно, болезнь эта есть не что иное, как позднее проявление сифилиса.

¹ Речь, произнесенная на XII медицинском международном конгрессе в Москве, 1897.

Иммунитет, приобретенный против сифилитического вируса, наступает тотчас после окончания инкубационного периода первого заражения и длится в течение всей остальной жизни¹. Помимо этой столь своеобразной и, так сказать, частичной невосприимчивости, в сифилисе существует другой более общий род приобретенного иммунитета. По закону, известному под именем закона Б о м э с - К о л л а, мать, кормящая своего ребенка, зараженного сифилисом по наследству со стороны одного только отца, пользуется настоящей противосифилитичной невосприимчивостью. Некоторые факты приобретенной невосприимчивости, наблюдаемые при туберкулезе, представляют известную аналогию с иммунитетом при сифилисе. Многочисленные, хорошо установленные данные показывают, что лица, у которых была золотуха или, собственно говоря, туберкулезные проявления, не могут рассчитывать на невосприимчивость к легочной чахотке. Можно было бы, следовательно, думать, что эта болезнь вовсе не вызывает невосприимчивости. Однако К о х² доказал, что туберкулезные морские свинки, которым вводят под кожу палочки чахотки, очень своеобразно реагируют против них. Присутствие этих микробов тотчас вызывает сильное воспаление на месте впрыскивания, вследствие чего палочки удаляются вместе с экссудатом. Образуется объемистый струп, который при отпадении извлекает за собой множество бацилл. За процессом этим не следует ни образования постоянной язвы, ни гипертрофии соседних желез. Как при сифилисе, организм приобрел невосприимчивость к новому заражению туберкулезным вирусом, что ничуть не мешает обобщению первого заражения и развитию смертельного туберкулеза почти всех органов. Наблюдения К о х а, служившие ему основанием при его исследованиях туберкулина, были подтверждены несколькими другими учеными. Реакция туберкулезного организма против вторичного заражения была обозначена под именем «коховского явления».

¹ V. M. H u d a i o, Annales de dermatologie et de syphilographie, 1891, т. II, стр. 353, 470.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1891, стр. 101.

В клинической медицине собрано много в высшей степени важных данных относительно установления приобретенной невосприимчивости в большом числе заразных болезней, но научным образом можно было изучить механизм этой невосприимчивости только благодаря результатам микробиологических исследований, добытых за последний период научного движения. Общий результат, вытекающий из этих исследований, заключается в том, что приобретенная естественным путем невосприимчивость очень сходна с той, которая получается искусственно, прививкой вышеупомянутыми различными способами. Явления, наблюдаемые у животных, привитых разнообразными вакцинами, очень сходны с теми, которые наступают во время выздоровления от болезни, приобретенной при естественных условиях. В подтверждение этого положения нам пришлось бы рассмотреть механизм выздоровления, что завлекло бы нас слишком далеко, так как вопрос этот чересчур обширен, чтобы быть рассмотренным здесь. Поэтому придется ограничиться только несколькими замечаниями для ознакомления с ними читателя.

Самые важные сведения относительно приобретенной естественным путем невосприимчивости мы можем почерпнуть в тех болезнях, против которых не существует лечения. Мы уже видели на примере перемежающейся лихорадки, до какой степени лечение может видоизменить естественный ход явлений. Вот почему нам следует сначала остановиться на восприимчивости, приобретенной вследствие первого приступа тифа. Развивающаяся после него невосприимчивость сильна и продолжительна; терапевтическое вмешательство, которое могло бы отклонить естественный ход, ничтожно.

Мы еще не знакомы с механизмом выздоровления при тифе. Болезнь эта поражает исключительно человека (экспериментальный перитонит животных, вызванный тифозным коккобациллом, отличается очень резко от тифа). Поэтому очень трудно удовлетворительно изучить этот механизм в период выздоровления. Но за неимением этих сведений мы можем составить себе понятие об изменениях, претерпеваемых кровяной жидкостью в течение тифа, так же как во время и после выздоровления.

Уже довольно давно, как Шантемессом и Видалем¹ было замечено, что кровяная сыворотка особ, заболевших тифом, приобретает способность мешать экспериментальному перитониту лабораторных животных, вызванному тифозным коккобациллом. Кровь больных становится предохранительной. Против этого вывода возражали, что с такими сильными дозами серума, как те, которые употреблялись вышеназванными учеными, можно достигнуть того же результата, даже употребляя кровь нормального человека, болевшего и выздоровевшего от этой болезни. Позднейшие исследования, однако, подтвердили открытие Шантемесса и Видала. Правда, что часто достаточно впрыснуть 0,5 см³ нормального человеческого серума в брюшную полость новой морской свинки, для того чтобы вызвать у нее невосприимчивость к дозе тифозного коккобацилла, вполне смертельной для свидетелей. В этом случае мы имеем дело с обыкновенным предохранительным действием, о котором было говорено в X главе. Но кровь тифозных способна предохранять новых животных даже в таких дозах, в которых нормальный серум никогда не обнаруживает предохранительного действия.

Предохранительное действие кровяной сыворотки выздоравливающих было изучено с особенной тщательностью Пфейффером и Коллэ². У некоторых особ уже минимальные количества ее (0,001 см) были достаточны для того, чтобы вызвать у морской свинки невосприимчивость к смертельному тифозному перитониту. Эта столь сильная способность обнаруживалась только во время первых недель выздоровления. В одном случае, когда этим ученым удалось в два приема наблюдать свойства крови, они нашли, что через два месяца после первого исследования предохранительная способность значительно ослабела. В другом случае, в котором кровь была взята через год после выздоровления от тяжелого тифа, они наблюдали только слабые указания на специфическую предохранительную способность. «Дело происходит так, — заключают Пфейффер и Коллэ, — как будто тифозные предохранительные вещества быстро выделяются из кровообращения».

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 773

² Zeitschrift für Hygiene. 1896, т. XXI, стр. 213.

Если бы последующие исследования подтвердили эти еще малочисленные результаты, то можно было бы вывести, что невосприимчивость, длящаяся целые годы после тифозного заболевания, а иногда даже в течение всей остальной жизни, должна быть независима от содержания в крови готовых предохранительных веществ (1. с., р. 218). Факты, послужившие для этого заключения, еще раз подтверждают то общее положение, что даже приобретенный иммунитет вовсе не составляет функции какого бы то ни было гуморального свойства.

Как известно, предохранительный серум всегда заключает специфический фиксатор (*substance sensibilisatrice Bordet*, или промежуточное вещество, или амбоцептор Э р л и х а). Поэтому было совершенно естественно искать это вещество в крови лиц, больных тифом или выздоровевших от него. Б о р д е и Ж е н г у¹ легко могли показать, благодаря вышеизложенному методу (в главе IX), существование тифофиксатора в кровяной сыворотке двух выздоравливающих от этой болезни.

В и д а л ь и Л е с у р² распространили это открытие на кровь больных тифом. Все десять изученных ими случаев дали положительный результат, в то время как все образчики крови лиц, пораженных различными другими болезнями, оказались лишенными тифофиксаторов. Еще неизвестно, наблюдается ли это вещество долгое время после выздоровления. В этом отношении мы имеем гораздо больше сведений относительно другого свойства жидкостей у тифозных, а именно специфической агглютинации. Руководствуясь тем же фактом, что уже во время болезни кровь лиц, зараженных тифом, становится предохранительной, В и д а л ь исследовал, появляется ли так же рано и агглютинативная способность жидкостей. Как известно, он получил положительный результат: кровь тифозных может стать агглютинативной с первых же дней болезни. Факт этот послужил В и д а л ю

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

² Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux, 1901, 20 juin, стр. 624.

для установления серодиагноза тифа, способа, общераспространенного в медицинской клинике. Вопрос, главным образом интересующий нас в настоящее время, заключается в том, чтобы узнать, долго ли продолжается эта приобретенная агглютинативная способность после выздоровления и может ли она служить мерилom невосприимчивости.

В нескольких примерах серум оказался довольно агглютинативным даже очень долго после выздоровления. Но случаи эти редки и большей частью агглютинативная способность крови, как и предохранительная, понижается вскоре после выздоровления. Бенсод¹ наблюдал исчезновение первой между 10-м и 95-м днем апирексии. Видалъ и Сикар² наблюдали у некоторых из своих больных полное исчезновение агглютинативной способности крови, наступившее в одном случае на 18-й, а в другом на 24-й день падения температуры.

У многих выздоравливающих агглютинативная способность начинает ослабевать через 15 или 30 дней после наступления апирексии.

Уже до этих исследований относительно предохранительной и агглютинативной способности Штерн³ поставил вопрос: нельзя ли вывести некоторые общие указания из бактерицидной способности кровяной сыворотки выздоравливающих от тифа?

Он заметил, что тифозные коккобациллы гораздо хуже сохраняются в серуме здоровых, чем выздоравливающих. В последнем они дают обильные культуры. Видалъ и Сикар (l. c.) вновь исследовали этот вопрос и нашли, что в этом отношении не существует никакой постоянной и резко выраженной разницы. Так, на десять образчиков серума людей, никогда не подвергавшихся влиянию тифозного заражения, четыре оказались бактерицидными для тифозного коккобацилла. На двенадцать других образчиков, взятых от выздоравливающих от тифа, пять обнаружили бактерицидную способность против того же микроба.

¹ Le phénomène de l'agglutination des microbes, Paris, 1897, стр. 76.

² Presse médicale, 1896, Nr. 83.

³ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1892, стр. 827.

Все исследования, сделанные относительно приобретенной невосприимчивости после выздоровления от тифа, вполне доказывают, что в этом случае невозможно приписать ее видоизменению жидкостей, которое вообще мимолетнее иммунитета.

Невосприимчивость, последующая за приступом холеры, далеко не так сильна и продолжительна, как та, которая устанавливается после тифа. Бывают люди, заболевающие дважды во время одной и той же эпидемии. Но примеры эти исключительны, в то время как приобретенная невосприимчивость, по крайней мере на некоторое время, служит общим правилом. Многие стороны механизма кишечной холеры еще неясны; тем не менее мы имеем право утверждать, что болезнь эта — настоящая интоксикация холерным ядом, выработанным коховскими вибрионами в тонких кишках человека. Действие вибрионного яда достаточно для того, чтобы вызвать серьезную и часто смертельную холеру. Но в большинстве случаев к этому отравлению присоединяется вторичная инфекция вибрионами, проникающими в стенку кишки, лишенную своего эпителиального покрова. Иногда микроб этот обобщается даже в организме, и его находят в крови и во многих органах.

Факты, только что вкратце изложенные мной, могут служить для объяснения некоторых особенностей, встречаемых в жидкостях особ, выздоровевших от холеры. Вскоре после открытия тетанических и дифтеритных антитоксинов и почти тотчас после открытия предохранительной способности крови стали применять вновь полученные данные к азиатской холере, воспользовавшись эпидемией, которая развилась в Европе, начиная с 1892 г. В одной из предыдущих глав мы уже упомянули о том, что кровяной серум, или кровь здоровых людей, никогда не имевших азиатской холеры, способен предупредить холерный перитонит морских свинок, привитых коховским вибрионом. Но, чтобы добиться этой предохранительной способности, необходимо впрыснуть довольно большую дозу, приблизительно 0,5 см³.

Способность эта вовсе не специфична, так как та же кровь, привитая в таких же дозах морским свинкам, может

предохранить их не только против вибриона, но также и против многих других разнообразных бактерий, как против тифозного коккобацилла, против коли-бацилла и т. д.

Кровь или кровяная сыворотка от людей, выздоровевших от азиатской холеры, могут, наоборот, приобрести специфическую предохранительную способность. Они могут также помешать заражению другими микробами, но для этого надо их впрыснуть в таком же количестве, как и кровь от нормальных особ. Наоборот, когда хотят предупредить холерный перитонит у морских свинок, то достаточно привить им очень маленькие дозы серума лиц, выздоровевших от холеры. Этот интересный факт был впервые найден Л а з а р у с о м¹. В трех случаях холеры, исследованных им, серум, взятый через некоторое время после выздоровления, представлял необыкновенную предохранительную способность; достаточно было одного децимиллиграмма кровяной сыворотки, для того чтобы помешать смерти морских свинок, привитых холерным вибрионом в брюшную полость. Вскоре затем К л е м п е р е р² сделал аналогичное наблюдение в двух других случаях выздоровления, но у его выздоравливающих кровь оказалась гораздо менее деятельной, чем в случаях Л а з а р у с а.

И с а е в³ исследовал в Коховском институте в Берлине кровь нескольких лиц, выздоровевших от холеры. Он пришел к тому выводу, что серум всегда приобретает специфическую предохранительную способность, но последняя никогда не развивается раньше третьей недели после заболевания и уже вполне исчезает через три месяца после начала болезни. Несколько примеров, изученных В а с с е р м а н о м⁴ и З о б е р н г е й м о м⁵, подтверждают это заключение. Мои собственные исследования⁶ 24 случаев указывают на очень большие колебания в предохранительной способности крови лиц,

¹ Berliner klinische Wochenschrift, 1892, стр. 1072; 1893, стр. 1241.

² Idem., 1892, стр. 1267.

³ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVI, стр. 308.

⁴ Zeitschrift für Hygiene, 1893, т. XIV, стр. 42.

⁵ Hygienische Rundschau, 1895, стр. 167.

⁶ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 417.

выздоровевших от холеры. Я нашел ее более чем в половине случаев (58%). Иногда способность эта была очень резко выражена, почти так же сильно, как в примере Л а з а р у с а, иногда же она была слаба, часто даже ничтожна. Нельзя было также наблюдать никакой связи между серьезностью болезни и силой предохранительной способности. Так, в одном случае умеренной холеры достаточно было очень маленького количества серума ($0,001 \text{ см}^3$), чтобы предохранить морскую свинку от смертельного холерного перитонита, в то время как в другом, необыкновенно серьезном случае даже 2 см^3 были бессильны вызвать то же действие. В этих двух примерах кровь была взята в соответствующий период после начала болезни (на 73-й и 75-й день). З о б е р н г е й м (1. с.) нашел самую сильную предохранительную способность у человека, нормальные испражнения которого заключали холерных вибрионов, но который был здоров и подвергся исследованию только вследствие того, что жил вместе с холерными.

Все эти данные показывают, что ни выздоровление, ни невосприимчивость против холеры не могут рассматриваться как следствие предохранительной способности крови. Последняя обнаруживается довольно долго после окончательного выздоровления и исчезает слишком скоро после него, т. е. в такое время, когда приобретенный иммунитет должен еще существовать. С другой стороны, непостоянство предохранительной способности крови указывает на то, что это свойство жидкости есть явление вторичное. Так как азиатская холера является результатом отравления холерным ядом, то легко понять, что предохранительная способность, вытекающая из наводнения живых частей организма вибрионами, должна играть незначительную роль. Мы уже знаем, что способность эта обязана своим существованием веществам, выработанным фагоцитарными элементами, поставленными в соприкосновение с вибрионами. При экспериментальной инфекции кроликов холерным вибрионом предохранительные вещества производятся клетками селезенки, лимфатических желез и спинного мозга; это было доказано П ф е й ф ф е р о м и М а р к с о м. Мы не имеем никакого понятия о том, откуда появляются эти вещества при азиатской холере у человека.

Так как азиатская холера представляет пример отравления кишечного происхождения, то можно было бы думать, что после выздоровления главным образом должна бы обнаруживаться антитоксическая способность жидкостей. Наши сведения на этот счет еще очень неполны, так как мы научились готовить токсин только уже после последней холерной эпидемии. В одном случае заражения холерой в нашей лаборатории (г-н С.) кровяная сыворотка была исследована как с точки зрения предохранительной способности, так и с антитоксической. Жидкость эта, взятая больше трех недель после заболевания, оказалась предохранительной только в сильной дозе (0,5 см³), при которой даже с^ерум нормального человека может дать тот же результат. Что же касается антитоксической способности кровяной сыворотки г-на С., то она оказалась совершенно ничтожной в одном опыте с кроликами, еще сосущими молоко матери. Последних нельзя было предохранить от смертельной кишечной холеры после поглощения вибрионов, несмотря на дозу в 3 см³ с^ерума, впрыснутого несколько раньше.

Этот опыт, единственный до сих пор, конечно, недостаточен для того, чтобы можно было утверждать, будто выздоровление от азиатской холеры может наступить помимо развития антитоксических свойств жидкостей. Однако факт этот правдоподобен. В других отравлениях микробного происхождения были получены некоторые данные, говорящие в том же смысле. Так, К н о р р¹ наблюдал, что морские свинки, выздоравливающие от тетануса, не обнаруживают никакой антитоксической способности крови. В и н ч е н ц и² сделал аналогичное наблюдение в одном случае выздоровления человека от тетануса.

Мы имеем гораздо больше сведений относительно лиц, выздоровевших от дифтерита. К л е м е н с е в и ч³ и Э ш е р и х изучили два случая дифтерита, в которых дефибрированная кровь, взятая через некоторое время после выздо-

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 363.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 247.

³ Zentralblatt für Bakteriologie, 1893, т. XIII, стр. 153.

ровления, оказалась предохранительной для морской свинки — против смертельной дозы дифтеритной палочки. Факт этот был подтвержден несколькими другими наблюдателями, а именно А б е л е м¹ и О р л о в с к и м², сделавшим свои исследования под руководством Э ш е р и х а. Ему удалось обнаружить антитоксическую способность крови против дифтеритного токсина без бацилл. По данным, собранным приведенными авторами, антитоксическая способность жидкостей не проявляется в первые дни выздоровления, но явно обнаруживается на второй неделе после выздоровления. Она наблюдается недолго и исчезает в первые месяцы. Из собранных по этому поводу фактов наиболее интересно наблюдение Э ш е р и х а. Оно касается ребенка, кровь которого в первый раз исследовали, когда он еще был здоров. Кровь тогда оказалась неспособной предохранить морскую свинку. Некоторое время после этого отрицательного результата ребенок заболел легким дифтеритом, вызвавшим развитие антитоксина. Вновь исследованная кровь его обнаружила очень сильную антитоксическую способность. Пример этот самым очевидным образом показывает, что даже легкое заболевание дифтеритом действительно способно вызвать антитоксическое свойство жидкостей. Этим наблюдением можно воспользоваться для объяснения того, что так часто это свойство крови встречается у здоровых лиц, утверждающих, что у них никогда не было дифтерита. Факт этот был установлен исследованиями В а с с е р м а н а³, А б е л я (l. c.) и О р л о в с к о г о. По мнению этого последнего, половина детей в больнице в Граце, не зараженных дифтеритом, имеет кровь, антитоксическую против дифтеритного токсина, и часто даже в большей степени, чем дети, выздоровевшие от этой болезни. В а с с е р м а н показал, что у взрослых эта антидифтеритная способность крови еще распространеннее, чем у детей, и что она усиливается с возрастом. А между тем лица эти утверждали, что никогда не имели дифтерита. Чтобы объяснить этот парадоксальный факт, В а с с е р м а н поставил вопрос,

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1894, № 48, 50, стр. 899, 936.

² Idem, 1895, стр. 400.

³ Zeitschrift für Hygiene, 1895, т. XIX, стр. 408.

не обязана ли антидифтеритная способность крови людей, обладающих ею, псеидодифтеритным бациллам? Несмотря на свое бессилие вызвать болезнь, бациллы эти, быть может, могут иметь некоторое иммунизирующее влияние и вызывать производство антитоксина, активного против настоящего дифтеритного токсина. Исследования Вассермана в этом направлении не подтвердили его предположения. Следует обратить внимание на то, что эти псеидодифтеритные палочки очень разнообразны и что, быть может, некоторые из них все же тем не менее способны выполнить предполагаемую Вассерманом функцию. С другой стороны, вполне установлено, что настоящая вирулентная дифтеритная палочка может находиться в горле здоровых людей, не вызывая у них дифтерита, или же может вызвать очень легкую и кратковременную форму. Вспомним, что у особ, не имевших тифа, но находящихся среди тифозных, кровь может быть очень агглютинативна (Фёрстер); что у других, не имевших холеры, кишечник которых включает коховские вибрионы, кровь может приобрести сильную, специфическую предохранительную способность (Зобернгейм). Вероятно, что то же правило приложимо и к дифтериту, и что, следовательно, здоровые люди, имеющие дифтеритные палочки в своем организме, могут приобрести антитоксическую способность крови.

Это новое свойство жидкостей может даже перейти от матери к зародышу и стать наследственным. Абель (1. с.) исследовал кровяную сыворотку четырех взрослых женщин, взяв ее из детского места после родов. Всякий раз она оказывалась явно антитоксичной по отношению к дифтеритному токсину. Позднее, в лаборатории Кияри в Праге, Фишль и Вуншейм¹ исследовали с этой же точки зрения кровь новорожденных. Они нашли, что в большинстве случаев жидкость эта мешает развитию смертельного заболевания морских свинок, несмотря на прививку несколько раз смертельных доз очень ядовитых дифтеритных культур. Кровь новорожденных также способна нейтрализовать дифтеритный токсин, т. е. предохранять животных от отравления этим ядом.

¹ Prager medizinische Wochenschrift, 1896.

Вышеприведенные авторы не сомневаются в том, что эта антитоксичная способность происходит непосредственно из крови матери, через плацентарное кровообращение. Факт этот освещает явления невосприимчивости, приобретаемой наследственным путем.

До последнего времени мы имели только очень смутное понятие о возможности передачи потомству иммунитета, вызванного вследствие выздоровления от заразной болезни или же после предохранительных прививок.

Давно знали, что естественная невосприимчивость может передаваться по наследству. Ввиду того что некоторые семьи или расы отличаются исключительной невосприимчивостью к известным заразным болезням, приходилось допустить, что этот врожденный иммунитет передается от поколения к поколению.

Иное дело относительно приобретенной невосприимчивости. Как известно, свойства, приобретенные во время жизни, вообще не передаются потомству; только в исключительных случаях, у самых низших организмов, как бактерии и их родичи, наблюдается сохранение некоторых приобретенных признаков в бесконечном числе поколений. Таким образом, ослабление бактерий или отсутствие образования спор, раз приобретенное при специальных условиях, может передаваться потомству, развивающемуся и живущему при нормальных условиях.

Когда после открытия сибиреязвенных вакцин Пастером, Ру и Шамберланом стали прививать большие стада овец, то сделалось легко определить, передается ли потомству невосприимчивость, приобретенная родителями. Несколько наблюдателей, между которыми приведу Шово¹, Росиньоля и Ценковского, собрали некоторые данные относительно этого вопроса. Из них вытекало, что в иных случаях ягнята, рожденные от предохраненных овец, с самого рождения обнаруживали бесспорную невосприимчивость к сибиреязвенной бактериидии. Но факт этот непостоянен и недостаточно выражен, для того чтобы можно было

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1888, т. II, стр. 69.

рассчитывать на невосприимчивость молодых животных и не предохранять их обеими пастеровскими вакцинами. Эта необходимость отодвинула на задний план исследования о наследственной передаче приобретенной невосприимчивости.

Только позднее вопрос этот был снова поднят с чисто теоретической точки зрения. Эрлих¹, которому наука обязана столькими в высшей степени важными работами относительно невосприимчивости, вновь предпринял точные и тщательные исследования относительно наследственной передачи невосприимчивости, приобретенной вследствие предохранительных прививок против ядов. Он изучил в этом отношении невосприимчивость детенышей животных, иммунизированных против ядов цветковых растений, как рицин, абрин и робин; позднее, в сотрудничестве с Гюбнером², он исследовал наследственность потомства животных, предохраненных против тетанического токсина.

Эрлих с большой точностью установил, что антитоксическая невосприимчивость, приобретенная отцом, никогда не передается потомству.

Этого факта уже достаточно, чтобы показать, что у молодых животных, происшедших от матерей, которые приобрели невосприимчивость, наблюдается не настоящий иммунитет, так как настоящая невосприимчивость передается половыми элементами, сперматозоидами и яйцом. Некоторые исследователи, как Тиццони³ и его сотрудники г-жа Каттаи и Чентанни, сочли невозможным подтвердить правило, установленное Эрлихом. Они думали, что самец кролика, предохраненный против бешенства, способен передать свою невосприимчивость потомству. Шарэн и Глей⁴ высказали то же мнение на счет животных мужского пола,

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1892, т. XII, стр. 183; Brieger u. Ehrlich, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1892, стр. 393.

² Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 57.

³ Zentralblatt für Bakteriologie, 1893, т. XIII, стр. 81; Deutsche medizinische Wochenschrift, 1892, стр. 394.

⁴ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1893, т. CXVII, стр. 365. Revue générale des sciences, 1896, стр. 1.

привитых против экспериментальной болезни синего гноя. Но очень точные опыты Вернике¹, Зальяра² и Ремлингера³ относительно целого ряда заразных болезней и отравлений микробного происхождения, как дифтерит, холерный перитонит, сибирская язва, экспериментальная тифозная септицемия и т. д., окончательно показали точность результатов Эрлиха. Хорошо предохраненные, даже гипервакцинированные самцы никогда не в состоянии передать невосприимчивость своему потомству. Как и многие другие, эта приобретенная способность не наследственна в строгом смысле слова. Самки, наоборот, за немногими исключениями, передают детенышам свою приобретенную невосприимчивость. Но передача эта никоим образом не касается яичка; следовательно, здесь мы также не имеем дела с наследственной невосприимчивостью в строгом смысле слова.

По Эрлиху, самка доставляет антитоксин своей кровяной жидкостью, который и переходит в кровообращение зародыша.

Этот случай со всех точек зрения относится к так называемой пассивной невосприимчивости (или к антитоксической невосприимчивости Беринга). Он обязан исключительно непосредственному введению антитоксина, выработанного клетками материнского организма, в тело потомка. Живые элементы зародыша не играют при этом никакой роли, и вот почему антитоксины и невосприимчивость у новорожденного исчезают очень быстро, уже через несколько недель после рождения. Вернике во всех отношениях присоединяется к мнениям Эрлиха. Он наблюдал переход невосприимчивости самок своих морских свинок к новорожденным детенышам. Но эта наследственная передача истощалась уже в первом поколении и более не встречалась у внуков.

Вернике мог убедиться в присутствии невосприимчивости в течение трех недель у морских свинок, рожденных

¹ Festschrift zur 100-jährigen Stiftungsfeler des medizinischen chirurgischen Friedrich-Wilhelm-Instituts, Berlin, 1895.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1896, стр. 65.

³ Ibid., 1899, т. XIII, стр. 129.

от матерей, предохраненных против дифтерита. Вальяр в некоторых случаях наблюдая, что она сохраняется еще дольше, до пятого месяца. Раз даже он видел передачу невосприимчивости второму поколению. Самка морской свинки, рожденная от матери, предохраненной против столбняка, родила детеныша, которому через месяц после рождения впрыснули в шесть раз смертельную дозу токсина: это вызвало у него только легкий столбняк.

Как из этого факта, так и из того, что иммунитет детенышей, рожденных от предохраненных матерей, длится дольше, чем вызванный вприскиванием антитоксичных серумов; Вальяр заключает о существовании своего рода наследственного иммунитета, фиксированного клетками. Он думает, что не только антитоксины и другие противовещества, но также и некоторые живые элементы, а именно лейкоциты, могут переходить из материнской крови в кровь зародыша и передавать ему свойства, приобретенные матерью. Здесь следует вспомнить факты, найденные Берингом и Рансомом относительно того, что антитоксин остается гораздо дольше в крови, когда он впрыснут с серумом того же вида (эти данные были приведены в главе XII). А так как при наследственной передаче антитоксин переходит вместе с кровяной жидкостью того же вида, в то время как в опытах относительно антитоксической невосприимчивости его всего чаще вприскивают с серумом чуждого вида, то легко понять, что в первом случае он сохраняется дольше, чем во втором. Поэтому весьма вероятно, что невосприимчивость детенышей, рожденных от предохраненных матерей, вовсе не есть случай действительно наследственной невосприимчивости, но сводится просто к переходу уже совершенно готовых противовеществ от матери к зародышу, как это полагает Эрлих. В случаях иммунитета против дифтерита и столбняка дело идет о непосредственном переходе антитоксинов; в примерах невосприимчивости, переданной против заражения коховским и гамалеевским вибрионами (примеры, хорошо изученные Вальяром), очень вероятно, что дело касается перехода соответствующих фиксаторов от матери к зародышу.

Дзержговский¹ в недавно появившейся статье о наследственной невосприимчивости отрицает переход противовеществ и токсинов через плаценту. Он думает, что зародыш приобретает свою невосприимчивость не посредством крови матери, но в гораздо более ранний период. По его мнению яичко, заключенное в граафовом фолликуле, попадает в жидкость, очень богатую антитоксином, где оно и черпает необходимое количество этого противовещества для снабжения новорожденного иммунитетом. Дзержговский основывается на опытах, в которых антидифтеритный серум, привитый беременным козам и собакам, не вызывал никакого антитоксического действия в крови зародыша. Но в этих опытах, очевидно, речь идет о прививке этим животным серума лошади, т. е. чуждого вида. А это обстоятельство должно глубоко изменять условия перехода антитоксина сквозь детское место.

Дзержговский сделал единственный опыт на кобыле, предохраненной дифтеритным токсином, и ее жеребенке. В то время как серум первой был явно антитоксичным, серум жеребенка вовсе не обладал этим свойством. Из этого он заключает, что антитоксин матери не перешел в кровь зародыша. Но кровь жеребенка была взята приблизительно только через 10 месяцев после рождения. А так как так называемая наследственная невосприимчивость длится очень недолго, то опыт Дзержговского несколько не говорит против перехода антитоксина сквозь детское место.

Для того чтобы доказать, что невосприимчивость против токсинов действительно может приобретаться яйцом, Дзержговский² выполнил ряд опытов с яйцами кур, предохраненных против дифтеритного яда. По исследованиям Клемперера яичный желток заключает антитоксин; последний переходит даже в кровь вылупившихся цыплят. Эти факты, очень интересные сами по себе, несколько не могут служить для отрицания перехода антитоксинов сквозь детское место у млекопитающих. Правда, что это еще не вполне доказано, но оно очень хорошо согласуется со всей

¹ Архив биологических наук, Петербург, 1901, т. VIII, стр. 211.

² Там же, стр. 421.

суммой известных нам фактов. Так, столь частое присутствие дифтеритного антитоксина в крови новорожденных детей гораздо лучше объясняется переходом сквозь плаценту, чем иммунизацией яичка, окруженного в граафовом фолликуле антитоксичной жидкостью. Трудно допустить, что эта невосприимчивость могла так хорошо сохраняться в течение девяти месяцев беременности.

В пользу своего объяснения явления невосприимчивости, передаваемой матерью детенышам, Эрлих приводит свое замечательное открытие невосприимчивости, сообщаемой молоком матери. Предохраненная самка способна передавать своему потомству часть противовеществ, выработанных в ее организме, не только через кровь, но в некоторых случаях через молоко, которым она кормит детенышей.

Как было сказано в главе XII, переход антитоксинов в молоко был найден Эрлихом и этот факт был подтвержден многочисленными исследователями. Когда Эрлих заметил, что невосприимчивость детенышей сохраняется дольше, чем та, которая развивается вследствие впрыскивания антитоксического серума, то он захотел узнать, не зависит ли это от передачи антитоксина с молоком матери. Чтобы проверить это предположение, он брал с одной стороны, мышей, предохраненных против нескольких токсинов (рицина, абрина, столбнячного токсина), а с другой стороны, новых мышей, во время их родов. Он подменял детенышей таким образом, что вакцинированные матери кормили детенышей, рожденных от новых мышей, в то время как новые мыши кормили детенышей, происшедших от предохраненных мышей. Результат этих остроумных и изящных опытов вполне подтвердил его предположение. Предохраненные мыши передали свою невосприимчивость не только родившимся от них детенышам, но и тем, которых они только кормили своим молоком. Этот факт, установленный неоспоримым образом, доказал, что антитоксины могут быть резорбированы кишечным каналом, что очень важно с нескольких точек зрения. Однако позднейшие исследования показали, что только совсем молодые мыши способны всасывать антитоксины через стенки кишок. Взрослые мыши, которых Эрлих

кормил большим количеством антитоксичного молока, не приобретали иммунитета, и их кровь не приобретала анти-токсической способности. Позднее В а л ь я р (l. c.) убедился в том, что даже детеныши других животных видов, как морских свинок и кроликов, неспособны поглощать антитоксины молока кишечным путем. Он повторил опыт Э р л и х а с новорожденными морскими свинками и кроликами, которых вскармливали матери, предохраненные против тетануса. Маленькие грызуны эти оказались лишенными всякой невосприимчивости; они, следовательно, не были в состоянии поглотить антитоксин, находившийся в молоке кормивших их самок.

Р е м л и н г е р (l. c.) сделал аналогичные опыты на маленьких морских свинках и кроликах, вскормленных самками, которые были предохранены против тифозного коккобацилла. Результаты, полученные им, были отрицательны, как и у В а л ь я р а: молоко не передавало никакой невосприимчивости вскормленным ими животным. К тому же заключению пришел Р е м л и н г е р в своих исследованиях относительно передачи агглютинативной способности жидкостей. Когда самки кроликов и морских свинок предохранены во время беременности, то детеныши их приобретают вместе с невосприимчивостью к тифозному коккобацилле также некоторую агглютинативную силу кровяного серума. Но когда эти вакцинированные самки кормили детенышей, рожденных от непрехохраненных матерей, то агглютинативная способность молока кормивших самок никогда не переходила в кровь вскормленных детенышей. Несколько лет раньше Р е м л и н г е р а В и д а л ь и С и к а р¹ установили тот же факт относительно маленьких кроликов и новорожденных котят. Животные эти не приобретают способности агглютинировать тифозного коккобацилла, когда они были вскормлены агглютинирующим молоком. Наоборот, согласно с результатами Э р л и х а, исследователи эти нашли, что маленькие мыши, вскормленные агглютинирующим молоком, приобретают способность агглютинировать того же микроба своим кровяным серумом. Так как было очень важно установить, способен ли

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1897, стр. 804.

человек приобрести некоторую невосприимчивость, поглощая противовещества вместе с молоком, то стали изучать этот вопрос главным образом с точки зрения агглютинативной способности. Хотя связь последней с невосприимчивостью очень проблематична, тем не менее было интересно узнать, вызовет ли поглощение агглютинативного молока появление этой способности в кровяном серуме вследствие аналогии последней с антитоксичными и предохранительными свойствами. Многочисленные исследования в этом направлении были сделаны по поводу тифа. В и д а л ь и С и к а р (1. с.) в течение трех недель заставляли ежедневно пить одну особу пол-литра молока, происходящего от предохраненной козы, кровь которой сильно агглютинировала тифозный коккобацилл. Кровь этой особи, исследованная в несколько приемов, никогда не обнаруживала никакой агглютинативной способности. Опыт этот показывает, что у взрослого человека агглютинин не переходит из кишечного канала в кровообращение. Быть может, иное было бы у детей, питающихся одним молоком. Одно наблюдение Л а н д у з и и Г р и ф ф о н а ¹, казалось, подтверждает это предположение. У женщины, заболевшей тифом через три месяца после родов, кровяная сыворотка обнаруживала агглютинативную способность. Так как болезнь представляла легкую форму, то женщина все время могла продолжать кормление своего ребенка. Исследование крови последнего также дало положительный результат: его серум агглютинировал тифозные микробы. Но приведенные наблюдатели не измерили агглютинативной способности ни у ребенка, ни у матери. А между тем этот пробел вполне уничтожает значение их наблюдения. Хорошо известно, что человеческая кровь довольно часто имеет нормальную способность агглютинировать тифозных коккобацилл. Поэтому, имея это в виду с диагностической целью, всегда следует измерять эту способность, чтобы увидеть, сильнее ли она, чем в нормальной крови.

Из наблюдения Л а н д у з и и Г р и ф ф о н а тем труднее вывести положительное заключение, что в нескольких

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1897, стр. 950.

других аналогичных случаях был получен совершенно иной результат. Так, Ашар и Бенсод¹ убедились в том, что в одном случае, когда кормилица имела тиф, причем серум ее был явно агглютинативным, кровь ребенка была неспособна агглютинировать тифозных бацилл. Шумахер² в лаборатории Фрэнкеля в Галле очень тщательно изучил следующий случай брюшного тифа. Одна женщина родила ребенка, серум которого обнаруживал с самого рождения некоторую агглютинативную способность. Мать кормила ребенка с самого рождения его. Молоко ее обнаруживало очень значительную агглютинативную способность, а между тем у ребенка агглютинативная способность крови не только не увеличилась, но значительно уменьшилась. Агглютинин материнской крови, следовательно, не перешел в жидкость ребенка.

Итак, человек, наряду с морской свинкой, кроликом и кошкой, неспособен приобрести невосприимчивость через молоко матери. До сих пор мышь является единственным примером противного. Было бы очень важно изучить точные условия, управляющие этим явлением, для того, чтобы найти средство сообщать невосприимчивость кишечным путем.

В наследственной, или, скорее, кажущейся таковой, невосприимчивости следует еще иметь в виду те случаи, когда новорожденный невосприимчив вследствие внутриматочной вакцинации. Мы уже приводили пример кроликов и морских свинок, рождающихся иммунными к тифозному коккобацилле, впрыснутому Ремлингером их матерям. Невосприимчивость детенышей была прочнее тогда, когда матери предохранялись в период беременности, чем когда это было сделано до нее. К этой же категории относятся и случаи, в которых женщины, привитые оспой во время беременности, часто рожают детей, невосприимчивых к вакцине.

Ветеринары приводят аналогичные факты относительно овечьей оспы. Арлуэн, Корневен и Том'а³ сделали сходные наблюдения относительно симптоматического карбункула.

¹ Semaine médicale, 1896, стр. 303.

² Zeitschrift für Hygiene, 1891, т. XXVIII, стр. 323.

³ Le charbon bacterien, Paris, 1883, стр. 184.

Эти результаты могут до некоторой степени быть поставлены на ряду других, где ребенок, зараженный инфекционной болезнью, предохраняет от нее мать. Такие случаи редки. Как известно, здоровая мать может родить сифилитического ребенка. В этом случае больной отец вводит вирус посредством семени; зараженный зародыш получает болезнь, которая продолжается у новорожденного. По Эрлиху и Гюбнеру (l. c., стр. 54), зародыш, вместо того чтобы заразить мать, доставляет ей невосприимчивость. По правде сказать, механизм этой невосприимчивости еще неизвестен, но во всяком случае здесь дело идет о примере естественно приобретенной невосприимчивости при совершенно исключительных условиях.

В области сифилиса найдена другая категория явлений, где ребенок, рожденный от сифилитичной матери, остается здоровым и не заражается сифилисом ни через ее молоко, ни через ее поцелуи. Он, несомненно, обладает невосприимчивостью к сифилису, приобретенной во чреве матери. Действительно, последняя может легко сообщить свою болезнь другим лицам таким путем, который безвреден для ее собственного ребенка. Пример этого подходит под закон Протта. Здесь также механизм приобретенной невосприимчивости совершенно неизвестен.

Приходится сознаться, что нам еще очень плохо известна невосприимчивость, приобретенная естественным путем. В этой категории случаев, где она развивается вследствие перенесения заразной болезни, наблюдаемые явления очень приближаются к наступающим после предохранения живыми вирусами, как ослабленными, так и неослабленными, или же убитыми микробами, или их продуктами. Эти предохранительные прививки, доставляющие «изопатический» (по Берингу), или активный (по Эрлиху), иммунитет, вызывают мимолетное и легкое заболевание. Они часто вполне сходны с болезнями, полученными естественным путем и кончающимися выздоровлением и приобретением невосприимчивости.

Иммунизация зародыша также входит в эту категорию явлений.

Наоборот, иммунитет, который считался наследственным и который зависит только от непосредственного перехода антивеществ крови или молока матери к зародышу и к ребенку, входит в категорию случаев, соединенных Эрлихом под именем пассивного иммунитета.

В главе X мы уже указали на то, что термин «пассивного» иммунитета приложим только в исключительных случаях. В большинстве случаев необходимо, чтобы живые части организма, в который введены антивещества, т. е. антитоксины, фиксаторы или другие, способствовали со своей стороны установлению невосприимчивости.

Правило это, вероятно, приложимо также и в случаях приобретенной невосприимчивости новорожденных, происходящих от иммунных матерей.

ГЛАВА XV

ПРИВИВКИ

I. Ослоп прививание. — II. Предохранительные прививки против овечьей оспы. — III. Предохранительные прививки против бешенства. — IV. Предохранительные прививки против чумы рогатого скота. — V. Предохранительные прививки против сибирской язвы. — VI. Предохранительные прививки против симптоматического карбункула. — VII. Предохранительные прививки против свиной краснухи. — VIII. Предохранительные прививки против повального воспаления легких рогатого скота. — IX. Предохранительные прививки против тифа. — X. Предохранительные прививки против человеческой чумы. — XI. Предохранительные прививки против столбняка. — XII. Предохранительные прививки против дифтерита.

В предыдущих главах мы старались представить читателю общую картину явлений невосприимчивости к болезнетворным микробам и к их ядам. Теперь мы попытаемся резюмировать, что сделано наукой для предохранения посредством прививок от заразных болезней человека и главных домашних животных. Как мы уже знаем, прививки эти делаются или помощью вирусов, элементы которых еще не известны, или помощью ядовитых или ослабленных микробов, выращенных на питательных средах, или, наконец, продуктами микробов, освобожденными от последних. Помимо всего этого, можно еще вакцинировать серумами и другими предохранительными или антитоксическими жидкостями, нормальными сыворотками и целым рядом жидкостей, водой включительно.

I. Ослоп прививание. Вполне естественно начать изложение наше с ослоп прививания. Оно всего известнее, так как уже более ста лет, как практикуется во всех европей-

ских странах. Оспа, — эта столь заразительная и губительная болезнь, — очень сильно распространилась в XVIII веке. Большие города, как Лондон и Париж, сильно пострадали от нее. Так, на ее долю приходилась десятая часть общей смертности. По весьма точным для того времени статистическим данным, в Лондоне от оспы умерло в течение второй половины XVIII века (1751—1800) более 100 тысяч (102—112) человек. В первой половине этого же века болезнь эта сильно свирепствовала во Франции. Так, по некоторым сведениям (Гезер), в 1716 г. в Париже умерло приблизительно 14 000 человек.

Оспопрививание или «вакцины» были внесены в Европу из тропических стран. Они распространились, когда в конце XVIII века узнали, что «cow-rox» — осповидная болезнь рогатого скота — предохраняет от оспы людей, которые доят коров, больных ею.

Это народное средство было известно скотоводам в Англии, Франции, Германии и Голландии, что указывает на его давность. Но основание экспериментального и научного оспопрививания было положено Дженнером, и только благодаря ему прививка содержимого пустул коровьей оспы стала общераспространенной.

В течение XIX века были собраны громадные материалы по этому вопросу, так что, несмотря на неполноту знаний этиологии человеческой и коровьей оспы, мы имеем очень точные сведения об этих болезнях.

Шово¹ давно уже доказал, что вирус их должен быть организованным, так как в вакцине он не проходит сквозь фильтр. Но, несмотря на усовершенствование микробиологических методов, до сих пор не удалось открыть организма, вызывающего эти заболевания. Думали, что кокки, так часто встречающиеся в вакцине, представляют настоящих микробов коровьей оспы. Таково было мнение знаменитого ботаника Кона². Но вскоре была доказана неточность этого

¹ Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1868, т. LXVI, стр. 289, 317, 359.

² Virchow's Archiv, 1872, т. LV, стр. 229.

предположения. Кокки, особенно стафилококки, — вторичные микробы; они могут отсутствовать в вакцине, причем последняя несколько не становится менее деятельной. Тогда стали искать микроба вакцины между простейшими животными. Пфейффер¹ думал, что он открыл амебу вакцины. Гуа-рниери² описал даже стадии развития этого паразита. Но Салмон³, работавший в Пастеровском институте, показал, что дело сводится к скоплению лейкоцитов, проникших внутрь эпителиальных клеток и значительно дегенерированных в них. Функ⁴ думал, что подтвердил открытие споровиков вакцины; но его ошибка была обнаружена Подвысоцким и Маньковским⁵.

Итак, до сих пор не найдены микробы ни оспы, ни вакцины, и прививки делаются попрежнему из пустул коровьей оспы.

До сих пор не решен окончательно даже вопрос о связи между обоими вирусами и болезнями, произведенными ими. Некоторые авторы допускают, что коровья оспа есть не что иное, как видоизмененная и ослабленная человеческая. По другим, это — две очень различные высыпи, из которых одна — коровья оспа — дает иммунитет как против самой себя, так и против человеческой оспы.

В течение долгого времени для оспопрививания употребляли содержимое вакцинальных пустул, развившихся у человека от первоначальной прививки коровьей оспы. Но способ этот был оставлен после нескольких случаев заражения сифилисом и некоторых других неудач. Уже несколько лет в Европе и в других странах распространился другой способ прививок «животной лимфой», т. е. содержимым пустул, развившихся на коже молодых коров. Этот способ оспопрививания был выработан сначала в Брюсселе в 1868 г. под руко-

¹ Monatshefte für praktische Dermatologie, 1887; Die Protozoen als Krankheitserreger, Jena, 1891, стр. 184.

² Archivio per le scienze mediche, 1892, т. XVI, стр. 403.

³ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 289.

⁴ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1901, стр. 130; British medical journal, 1901, 23 Febr.

⁵ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1901, стр. 261.

водством Варломона в институте, основанном бельгийским правительством для приготовления вакцин. Первоначальный вирус происходил от несомненной коровьей оспы и затем поддерживался непрерывным рядом переходов от телят к телятам.

Вирус вводится в сбритую кожу в области между пахами, выменем и пупком. Прививки делаются поверхностно в эпидермис надрезами длиной в сантиметр. На месте прививки развиваются характерные пустулы, из которых содержимое берется летом через пять дней, а зимой через шесть. Лимфу выжимают и выскребают из пустул и смешивают с водой и глицерином. Таким образом приготовленная вакцина переносится в запаянные с обоих концов стеклянные трубочки. Этот способ с незначительными видоизменениями, распространившийся во многих других странах, применяется в частных и государственных заведениях (как, например, в Германии).

Чтобы очистить вакцину, ей дают осадиться или центрифугируют ее. Эти меры принимают, чтобы устранить из «лимфы» находящихся в ней посторонних микробов. Но цель эта достигается не вполне, и к тому же вакцина ослабевает. С другой стороны, принимают меры чистоплотности при прививках и уходе за телятами. Таким образом, им обмывают кожу на месте прививки алкоголем или другими дезинфекционными веществами и перевязывают развивающиеся пустулы. Так же тщательно обмывают кожу прививаемых. При этом употребляют скорее асептические меры, чем антисептические, из боязни разрушить вакцинальный вирус. Прививки производят инструментами, стерилизованными перед употреблением; инструменты эти — или ланцет, «перо», стилет, или платиновый бистурий Линденборна и т. д.

Когда качество вакцины и выполнение оспопрививания хороши, то предохранительное действие несомненно. Это вполне доказывают данные, собранные за много лет и во многих странах. Конечно, некоторые статистики не позволяют вывести точного заключения, будь это вследствие недостаточного количества цифр или сложности случаев. Таковы, например, прививки в Швейцарии. В некоторых кантонах они обяза-

тельны (как Цуг и Ури), а в других с некоторых пор обязательны для детей (Берн, Цюрих, Люцерн и т. д.). В первых кантонах в течение нескольких лет случайно было больше оспы, чем во вторых. Противники оспопрививания видели в этом доказательство против него. Но более глубокое изучение фактов доказывает неверность такого заключения. Так, даже в кантонах, где оспопрививание обязательно, оно не строго применяется, и число привитых часто не превышает числа их в кантонах, где оспопрививание необязательно.

Для составления понятия о пользе оспопрививания надо располагать гораздо более крупными цифрами, чем те, которые имеются относительно Швейцарии. Германия главным образом снабжает нас ими. Там введено обязательное оспопрививание более четверти века тому назад (с 1874 г.) и статистические данные собраны за это время с большой тщательностью.

Помимо легкого усиления в период между 1879 и 1885 гг. оспа прогрессивно уменьшается с введением нового закона и становится такой редкой, что в 1897 г. во всей империи дает всего 5 смертных случаев. В течение 13 лет (1886—1898) наблюдается всего 5 смертных случаев среди повторно привитого населения, составляющего $\frac{2}{5}$ всей Германии. Большинство этих случаев оспы выпадает на долю морских портов или на местности, соседние с русской границей.

Особенно благоприятны результаты в немецкой армии, где обязательное оспопрививание было введено значительно раньше 1874 г. В течение 25 лет в прусской армии было всего 2 смертных случая от оспы. Сводя статистические данные относительно оспопрививания, К ю б л е р¹, у которого мы и черпаем их, говорит следующее: «В истории оспы надо отметить тот факт, что эта болезнь, возбуждающая такой страх, стала не только редкой в Германии, но почти вполне исчезла вследствие общего оспопрививания» (стр. 365).

¹ Die Geschichte der Pocken und der Impfung. Coler's Bibliothek, 1901.

Пример Германии поощрил несколько других стран, и мы видим, что Румыния, Венгрия и Италия, одна вслед за другой, вводят у себя обязательное оспопрививание. Последнее не замедлило обнаружить свои полезные результаты. Особенно в Италии смертность от оспы значительно уменьшилась за эти последние годы.

В Англии, где давно уже было введено обязательное оспопрививание, три года тому назад его уничтожили. Так как оппозиция населения становилась все более и более очевидной, то закон этот хотя и продолжал формально существовать, но по существу выполнялся очень нестрого. Число непривитых детей так увеличилось, что в Лондоне оно достигло в 1897—1898 гг. 22,9%, в некоторых же провинциях оно колебалось между 78,4 и 86,4%. При этих условиях уничтожение закона обязательного оспопрививания было простым подтверждением уже совершившегося факта. По полученным мной сведениям из Дженнеровского института в Лондоне (в нем контролируются и раздают вакцины) видно, что с уничтожением обязательного оспопрививания спрос на него стал учащаться в Англии, и число выдаваемых вакцин очень значительно увеличилось. Однако количество это должно быть все-таки недостаточно, потому что оспа вновь появилась в Лондоне в довольно серьезной форме¹.

Во Франции готовится закон обязательного оспопрививания для детей, чего не существовало до сих пор. И оспа время от времени делает большие опустошения, как, например, в этом году в Париже. В течение последних лет смертность от нее во Франции была от 90 до 100 раз выше, чем в Германии. Она чаще среди женщин, чем среди мужчин, что также служит доводом в пользу оспопрививания: последнее, не будучи обязательным для всего французского населения, обязательно, однако, для военных и для детей, поступающих в школы. Вот отчего оспа более редка между мужским населением. Статистические данные оспы во французском войске всего нагляднее показывают это. Так не-

¹ The Lancet, 1901, 21 Sept., CLXI, № 4073, стр. 796.

смотря на меньшую численность армии того времени (451 941—457 677), смертность от оспы была в ней значительно, когда оспопрививание еще не было обязательным (1885—1887), чем когда оно стало строго применяться к громадному большинству военных (524 733—564 643) (1884—1896).

Итак, из многочисленных данных вообще вытекает, что польза повторного оспопрививания (через 5—7 лет) несомненна. Что же касается неудобств, связанных с ней, то они очень редки и представляются всего чаще тогда, когда употребляемые вакцины не чисты или место прививки загрязнено.

По немецкой статистике за 12 лет (1885—1897) на 32 000 000 привитых было 113 смертных случаев от заражения прививочных ранок. Из них в 46 случаях можно было проследить, что заражение это исходило от окружающих привитого. Остальные 67 смертных случаев надо отнести на счет самих вакцин. Случаи эти, несомненно, слишком многочисленны и их можно легко избежать применением более строгой асепсии.

В заключение можно сказать, что прививки коровьей оспы представляют очень ценный способ для предохранения от одной из самых опасных заразных болезней. Но очевидно, что в применении их можно достигнуть еще значительного усовершенствования. Оспопрививание сделает, например, большой шаг вперед, если, как надо надеяться, наука откроет микробов оспы и вакцины и их можно будет культивировать на чистых средах. Чем проще его применение, тем менее будет опасность несчастных случаев, составляющих даже и теперь редкое исключение.

II. Прививки против овечьей оспы. Так как овечья оспа очень походит на человеческую и имеет большое экономическое значение, то для борьбы с нею пробовали применить методы, выработанные против человеческой оспы. С XVIII века в больших размерах применяют искусственное предохранение овец прививкой вируса овечьей оспы точно так, как делали прививки оспы человеку до открытия коровьей оспы. Для этого надо располагать значительным

количеством вируса. Его получают, прививая овечью оспу в кожу животного. Прививка эта делается или помощью ланцета, или по способу Сулье¹ — правацевским шприцем. Развивающиеся пустулы большей частью велики и доставляют большое количество вирулентной лимфы для иммунизации. Собранная асептично, лимфа долго сохраняет свою ядовитость, если ее держать в закрытых сосудах в темноте и на холоду.

Обратно тому, что мы видели относительно вакцины, прибавление глицерина довольно быстро уничтожает вирулентность овечьей оспы. Для употребления ее разводят в пропорции 1 объема на 10 объемов 2% борной воды. Таким образом полученную жидкость прививают в кончик хвоста или уха животного. Большой частью на месте прививки образуется всего одна пустула. Прививки овечьей оспы очень редко вызывают общую сыпь, всегда опасную и иногда смертельную.

Во Франции закон обязывает прививку овец там, где появилась болезнь, но запрещает ее среди здоровых стад. Причина этого понятна: в зараженных стадах все или почти все овцы должны рано или поздно заболеть, и болезнь их продолжительна. Прививка уменьшает одновременно и опасность, и продолжительность ее. Смертность же, вызываемая прививками, хотя бывает довольно значительна вследствие чувствительности французских овец, тем не менее всегда гораздо ниже той, которая происходит от естественного заражения.

Наоборот, прививка здорового стада, помимо значительных потерь, которые она может вызвать, представляет опасность создать очаг заразы, грозящей стадам целой области. Но есть страны, в которых общие предохранительные прививки овечьей оспы не представляют этих неудобств. Это те местности, где она эндемична и где овцы очень выносливы к ее яду. Такой страной является Алжир. Овечья оспа господствует там беспрерывно, не производя больших опустошений. Но выносливые к этой болезни алжирские овцы,

¹ *Medicine moderne*, 1896, стр. 441.

введенные в стада французских овец, заражают их очень серьезно, и иногда половина стада гибнет от этой заразы. Это объясняет и оправдывает недавно принятую меру министра земледелия относительно запрещения ввоза во Францию алжирских овец, не привитых по крайней мере за месяц назад.

Во многих других странах прививки овечьей оспы также узаконены, т. е. дозволены там, где могут быть полезны, и запрещены в обратном случае.

В некоторых странах, как в Германии, Голландии и Дании, только правительство имеет право требовать прививки или дозволить их в известных случаях¹.

III. Прививки против бешенства. Прививки против бешенства сходятся в том с оспопрививанием и прививками овечьей оспы, что они также производятся вирусом, микроб которого еще неизвестен. Отличаются же они тем, что практикуются они во время инкубационного периода. Если привить человека или овцу во время оспенной инкубации, то прививки эти не в состоянии остановить заболевание и последнее следует своему нормальному ходу. Наоборот, прививки, за редкими исключениями, мешают развитию бешенства у животного или человека, уже укушенных бешеным животным или другим путем зараженных бешенством. Это происходит благодаря продолжительности инкубационного периода, и прививки бешенства носят особый, промежуточный характер между предварительными и лечебными средствами.

Наука и человечество обязаны Пастеру их открытием. С помощью своих сотрудников, особенно Ру, он сначала установил ряд очень важных фактов относительно вируса и искусственно вызванного бешенства. Затем он выработал практический способ, мешающий развитию болезни этой у собак, привитых ядом бешенства, и у людей, укушенных бешеными животными. С 1885 г. он вполне разрешил эту задачу.

¹ Nocard et Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux, 2-me ed., Paris, 1898, стр. 464, 469.

Пастеровские вакцины против бешенства готовят-ся с помощью спинного мозга кроликов, умерших от «экспериментального» бешенства, вызванного прививкой так называемого «постоянного вируса (*virus fixe*)». Этот вирус, добытый лабораторным путем, отличается тем, что вызывает первые признаки бешенства у кролика через 6—7 дней после прививки его под оболочку мозга. Вскоре болезнь принимает типичную паралитическую форму и продолжается несколько дней. В то время как продолжительность периода инкубации претерпевает только очень незначительные колебания, смерть наступает через промежутки, гораздо более неопределенные, особенно смотря по времени года. Иногда кролики умирают на 8-й день после прививки вируса, иногда смерть запаздывает на один, два дня, редко на больше.

Надо ждать естественной смерти бешеного кролика, чтобы взять его спинной мозг: вирус бешенства только в последние минуты жизни в изобилии и правильно распределяется в веществе этого органа. Спинной мозг, вынутый из позвоночника, вешают в стеклянные сосуды с едким калием на дне. Таким способом готовят целый ряд спинных мозгов. Их сохраняют в темной комнате, нагретой до 23° приблизительно. Под влиянием постепенного высушивания ядовитость этих мозгов уменьшается. Через несколько дней такого высушивания эти мозги, впрыснутые посредством трепанации под мозговую оболочку кролика, вызывают у него бешенство уже не через 6—7 дней, но через все более и более длинные периоды инкубации. В конце концов, они даже вовсе больше не производят бешенства.

Основное начало пастеровского метода заключается в том, что высушенные спинные мозги, привитые в виде эмульсии под кожу животных, доставляют им иммунитет против самого сильного вируса бешенства, впрыснутого под твердую мозговую оболочку.

Опыты, повторенные много раз на кроликах и собаках, позволили наконец в 1885 г. испробовать первые прививки на людях, укушенных бешеными животными, особенно собаками. Получились очень поощрительные результаты, и это привело к основанию Парижского пастеровского института,

отчасти посвященного прививкам бешенства. Через некоторое время во многих других европейских городах, а затем в Северной и Южной Америке, в Индо-Китае и в Африке были созданы институты для прививок против бешенства. В настоящее время во Франции уже существует 6 таких институтов (в Париже, Лилле, Марселе, Монпелье, Лионе и Бордо), в России — 9, в Италии — 6 и т. д. Последний такой институт был основан в Берлине, где он составляет часть Института заразных болезней под управлением Коха. Основание этого института имеет очень большое значение с некоторых точек зрения. Во-первых, оно указывает на окончательное признание так долго оспариваемого пастеровского метода. Затем оно доказывает, что даже в стране, где санитарные полицейские меры так хорошо организованы, прививки против бешенства тем не менее оказываются очень полезными. Так как в Парижском пастеровском институте впервые были выработаны методы прививок против бешенства и так как опытность его всего продолжительнее, то он служит образцом почти для всех других институтов. В некоторых из них употребляют несколько видоизмененные способы прививок, но они все исходят из того же основного начала.

По собственно пастеровскому способу прививки начинаются с мозгов, высушенных в течение 14 дней и потерявших свою вирулентность. Берут 5 миллиметров спинного мозга и растирают в очень слабом телячем бульоне. Три кубических сантиметра таким образом приготовленной эмульсии впрыскиваются под кожу боковой части живота. В тот же день впрыскивают в другой бок эмульсию мозга, сохшего в течение 13 дней. Каждый последующий день прививают постепенно более и более свежие мозги и наконец впрыскивают уже вирулентные, сохранявшиеся всего 3 дня при 23°. Обыкновенный, средний период прививок длится 15 дней. В течение первых пяти дней ежедневно делают по две прививки. Последние 10 дней, когда употребляют уже менее высушенные мозги и, следовательно, все более и более вирулентные, делают по одной только прививке в день.

Прививки производятся спринцовкой правацевского типа при условиях строжайшей чистоты.

Если укусы многочисленны и были сделаны на оголенных частях тела, то прививки делаются 18 дней, причем четырех- и трехдневные мозги впрыскиваются большее число раз.

В особенно серьезных случаях, когда укусы были сделаны в голову, лечение длится три недели. Оно ведется быстрее, причем в течение двух первых дней делают четыре прививки вместо двух и кончают большим числом вирулентных прививок, чем в двух первых случаях.

Действие прививок против бешенства вообще очень благоприятное. В течение первых лет применения их всячески оспаривали это с различных точек зрения, стараясь отыскать разные возражения. С целью получить строго точные статистические данные в Пастеровском институте отделяют случаи укушений, когда бешенство собаки было доказано экспериментальным путем (т. е. прививкой эмульсии из ее продолговатого мозга под мозговую оболочку или в переднюю камеру глаза кролика или свинки).

С другой стороны, имеется особая статистика для укушений животными, бешенство которых засвидетельствовано ветеринарами. Наконец, отделяют случаи укушений животными, бешенство которых только подозревается. Благодаря этой системе в Парижском пастеровском институте можно было установить, что среди привитых смертность от бешенства, вследствие укушений несомненно бешеных животных, в высшей степени слаба.

Не будучи в состоянии привести возражений против этого результата, доказанного со всей строгостью лабораторного опыта, противники пастеровского метода утверждали, что и без прививок смертность между укушенными весьма невысока. Временная неудача в применении нового метода прививок не замедлила доказать ложность этого утверждения. В Одесском бактериологическом институте, основанном в 1886 г., т. е. почти тотчас после Парижского, первые прививки против бешенства дали 5,88% смертности, т. е. смертность несомненно большую, чем в Парижском институте. При разборе причин этой неудачи оказалось, что она зависит от того, что русские кролики гораздо меньше французских и, следовательно, доставляют гораздо меньшее количество

прививочного вещества. Ввиду этого были введены более усиленные прививки, и смертность сразу упала до 0,8%. Факт этот рядом со многими другими наконец убедил самых больших скептиков и вынудил общее признание пастеровского метода.

С тех пор число наблюдений и опытность в применении метода прививок сильно увеличились. Усовершенствование разных подробностей способа прививания привело к постепенному уменьшению смертности. С 0,94% в 1886 г. она понизилась в 1897 г. до 0,39% и в 1900 г. до 0,28% (считая с 16-го дня после окончания прививок). В течение 15 лет (1885—1900) в Париже было привито 24 665 человек, из которых 107 умерли от бешенства, что составляет в среднем 0,43%¹. Но так как наибольшая смертность выпадает на первые годы применения прививок, то за последние годы (1896—1900) средний процент колеблется между 0,39 и 0,20.

Результаты, полученные в других институтах, соответствуют вышеприведенным. Так, по последней статистике Петербургского института², смертность закончивших прививки против бешенства в 1899 г. была около 0,5%. В Берлине³ за тот же период времени было привито 384 человека, из которых двое умерло во время прививок, а третий — на 14-й день после их окончания. По принятым правилам только последний случай берется в расчет, так что смертность сводится к 0,26%.

В последнее время усилили прививки, так что лечение заканчивается впрыскиванием двух- и даже однодневных мозгов. Но результат этого изменения еще с точностью неизвестен.

По сведениям Берлинского института, бешенство в Германии вовсе не так редко, как это вообще предполагается.

¹ Rapport de M. Viala, Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 445. В книге Marie «Бешенство» (Collection des aides-mémoires, Paris, 1900) можно найти много подробных данных относительно прививок против бешенства.

² По Краюшкину, Архив биологических наук, 1901, т. VIII, стр. 349.

³ По Marx, Klinisches Jahrbuch, 1900, т. VII, стр. 1.

За 1899 г. было доказано опытом относительно 206 собак из различных местностей. Собачье бешенство всего чаще наблюдается в Силезии, в Западной Пруссии и в Познани.

Помимо человека, прививки против бешенства применяются к травоядным. При этом впрыскивают вирус бешенства в вены по методу Нокара и Ру¹ и Гальтье².

IV. Прививки против чумы рогатого скота. Уже давно старались найти средство предохранения быков и других жвачных, чувствительных к чуме рогатого скота. Эта ужасная болезнь делает большие опустошения в местах, где она эндемична, и еще бóльшие там, где она появляется в виде эпидемии. Хорошие результаты, полученные от прививок против овечьей оспы, подали мысль прививать чуму рогатого скота, впрыскивая вирус этой болезни. Но все попытки, предпринятые в этом направлении, не дали хороших результатов. Прививки вызвали не менее серьезную чуму рогатого скота и с такой же значительной смертностью, как и при естественных условиях. Только за последние годы были выработаны методы, действительно позволяющие с пользой бороться против этой болезни.

Кох³ отправился в Капскую землю с целью найти средство против чумы рогатого скота, незадолго появившейся там и причинявшей страшные убытки. Несмотря на свою прекрасную технику и умелость, ему, подобно другим исследователям, не удалось отыскать микроба этой болезни, который и поныне остался неизвестным.

Тем не менее надо было найти средство для борьбы. Изучая свойства желчи животных, умерших от чумы рогатого скота, Кох нашел, что впрыскивание ее новым животным доставляло им довольно прочную невосприимчивость. Факт этот мог уже служить основанием для выработки практического метода для обширной борьбы с чумой рогатого скота. Способ этот сначала был принят с большим увлече-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1888, стр. 341.

² Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1881, т. XCIII, стр. 284.

³ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1897, стр. 225, 241.

нием. Но продолжительные опыты не замедлили показать неудобства его во многих случаях. Коллэ и Тёрнер¹, продолжавшие исследования Коха в Капской земле, рекомендуют применение его метода только в начале эпидемии для создания вокруг первоначального очага невосприимчивости, мешающей распространению болезни. Но в то же время они признали, что способ этот не может быть всегда употребляем, так как он доставляет иммунитет через 8 дней, в течение которых животные могут заразиться. К тому же для добывания желчи, необходимой для прививок, он требует уничтожения большого количества животных. Наконец, он доставляет только кратковременную невосприимчивость (4—6 месяцев).

Необходимо было, следовательно, найти другое, более общеприменимое средство. Сам Кох ввиду этого стал изучать кровяную сыворотку животных, самостоятельно излеченных от чумы рогатого скота. Подобно другим наблюдателям, он убедился в том, что серум, впрыснутый новым животным, способен вызвать у последних невосприимчивость. В 1897 г. Бордэ и Даниш, изучившие чуму рогатого скота в Трансваале, сделали много опытов в этом направлении и выработали способ, давший удовлетворительные практические результаты. Но главным образом Коллэ и Тёрнеру обязаны мы изучением простого и легко применимого метода, ставшего вскоре общеупотребительным. Этот способ известен под названием «одновременных прививок». Он состоит в одновременной прививке предохранительного серума с вирулентной кровью. Для приготовления первого названные авторы употребляют животных, самостоятельно выздоровевших от чумы рогатого скота или иммунизированных желчью или другим способом. Нашли, что предохранительная способность серума выздоровевших животных очень слаба и что он может иммунизировать новых животных, только будучи привитым в очень больших дозах. Коллэ и Тёрнер показали, что впрыскиванием очень большого количества вирулентной крови смертельно зараженных чумой животных другим, которые

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXIX, стр. 309.

самопроизвольно выздоровели от нее, можно значительно усилить предохранительную способность серума последних. Он уже в малых дозах предохраняет и дает хорошие практические результаты.

Серум этот может быть долго сохранен, если к нему прибавить немного карболовой кислоты. Он сразу иммунизирует привитых им животных, хотя не надолго. Иммунитет этот дополняется одновременной прививкой вирулентной крови.

Таким образом, можно получить одновременно быстро наступающую и прочную невосприимчивость. Для того чтобы достигнуть этого результата, не надо только смешивать серума с вирулентной кровью, потому что при этих условиях иммунитета или вовсе не получается, или он ничтожен. Наоборот, он полный и продолжается в течение нескольких месяцев, когда впрыскивают отдельно предохранительный серум в один бок животного, а вирулентную кровь — в другой.

Коллэ и Тёрнеру пришлось защищать свой способ от неосновательных нападков и им удалось заставить принять его не только в Капской колонии, но и во многих других странах Африки, Европы и Азии.

В 1898 г. на конференции в Кэптауне было решено употреблять только «одновременные прививки». С тех пор их применяли в очень больших размерах, и благоприятные результаты этого не замедлили обнаружиться. В Константинополе Николь и Адил-Бей¹ нашли этот способ очень полезным. Они готовят большие количества серума против чумы рогатого скота и в Турции успешно борются с этой болезнью. Иерсен² (Iersin) также применил этот способ в Индо-Китае, где чума очень опустошительна, особенно среди буйволов. Его институт в Ниатранге служит центром приготовления специфического серума, распределяемого на обширной территории. В английских владениях

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 317; 1901, т. XV, стр. 715.

² Recueil de médecine vétérinaire, 1901, стр. 48, 115.

Индии совместный способ против чумы рогатого скота применялся Р о ж е р с о м ¹.

В России, где чума рогатого скота во многих местах эпидемична, серум против нее готовится в Петербургском институте экспериментальной медицины, откуда и рассылается для борьбы с этой эпизоотией ².

В несколько лет способ «одновременных прививок» распространился во всех странах, где свирепствует чума рогатого скота, и он уже оказал громадные услуги земледелию.

V. Прививки против сибирской язвы. В трех первых параграфах этой главы мы изложили методы, имеющие в основе прививку вирусов, природа которых еще неизвестна.

Так как до сих пор не умеют искусственно культивировать эти вирусы, то их впрыскивают с жидкостями животных: с содержимым вакцинальных пустул или пустул овечьей оспы, или с веществом нервных центров при бешенстве, или, наконец, с кровью животных, больных чумой рогатого скота. В последнем случае, чтобы помешать действию слишком опасного вируса, одновременно с ним прививают предохранительный серум.

В прививках сибирской язвы мы имеем дело с вирусом, организованная природа которого вполне известна и который может быть привит в виде чистой культуры, развившейся на искусственных средах.

Этот способ прививок составляет одно из самых блестящих открытий П а с т е р а и его сотрудников Ш а м б е р л а н а и Р у. Но, раньше чем найти этот метод, они должны были разрешить задачу на более простом и легком примере.

С самого начала своих исследований патогенных микробов П а с т е р задался целью найти средство вызвать невосприимчивость против них. С помощью Ш а м б е р л а н а и Р у он не замедлил открыть способ ослабления вирулентно-

¹ Report on an experimental investigation of the method of inoculation against rinderpest, Calcutta, 1900, Zeitschrift für Hygiene, 1900, т. XXXV, стр. 59.

² Н е н ц к и й, З и б е р и В ы ж н и к е в и ч, Archives internationales de pharmacodynamie etc., 1899, т. V, стр. 475.

сти микроба куриной холеры полученным ослабленным вирусом и прививать кур от этой ужасной болезни. Руководимые этими результатами, Пастер, Шамберлан и Ру стали изыскивать способ прививок против сибирской язвы.

Но вскоре они наткнулись на серьезное препятствие со стороны спор, мешающих ослаблению бацилл. Им удалось превозмочь это затруднение, подвергая культуры бактерий 42,5° температуре. При этих условиях споры не образуются и бациллы ослабляются через более или менее продолжительное время. Получив ослабленные бациллы, пришлось еще положить много труда, чтобы приспособить их для прививок различных видов, чувствительных к сибирской язве, например для прививки овец.

Цель эта была достигнута в 1881 г., ровно 20 лет тому назад.

Pasteur и его сотрудники доказали действительность своего метода на большом числе животных. Это было сделано в Пульи-ле-Форе перед очень многочисленной комиссией; можно утверждать, что этот значительный опыт открыл новый путь в науке и практике прививок. Он был выполнен на 50 овцах, половина которых была привита в два приема на расстоянии 12 дней. Остальные 25 овец служили свидетелями. Через две недели после прививки второй вакцины все овцы были подвержены контрольной прививке очень сильного сибиреязвенного вируса. Через два дня все свидетели умерли от сибирской язвы, в то время как предохранительные овцы оставались невредимыми.

Аналогичные опыты, предпринятые во Франции, в Венгрии, в Германии, в России и в других странах, подтвердили действительность сибиреязвенных прививок и помогли их распространению всюду, где свирепствует сибирская язва. Начиная с 1881 г., способ этот вошел в употребление и уже в конце года в одной Франции было привито 62 000 овец и 6 000 рогатого скота. Так как эти первые опыты, сделанные в больших размерах, дали очень хорошие результаты, то применение прививок против сибирской язвы не замедлило распространиться во Франции, затем в Венгрии и в нескольких других европейских странах. Позднее они распространи-

лись и в других материках, а именно в Южной Америке¹ (Аргентине) и в Австралии. Сибиреязвенные прививки стали применяться с теми же блестящими результатами не только к овцам и рогатому скоту, но и к лошадям².

Вакцины против сибирской язвы для Франции приготовляются в Пастеровском институте и рассылаются им же. Они состоят из ослабленных бактеридий в бульонных культурах. Наиболее слабая — первая вакцина — убивает мышей и молодых морских свинок. Вторая вакцина несколько менее ослаблена и убивает не только взрослых морских свинок, но и известное число привитых под кожу кроликов. Обе вакцины представляют породу бактеридий, способных давать споры, с одинаковой степенью вирулентности, как и нитевидные бактеридии, произведшие их.

Сибиреязвенные вакцины отсылаются в пробирках, заключающих достаточное количество их для прививки большого числа животных. Прививки производятся преимущественно весной, чтобы предохранить животных на лето, когда сибиреязвенные эпидемии всего больше развиваются.

Овец прививают на внутренней стороне ляжки, под кожу, помощью несколько видоизмененного правацевского шприца. Сначала им впрыскивают $\frac{1}{8}$ см³ первой вакцины. Через 12 или 15 дней делают подобную же прививку второй вакцины на другой стороне тела. Рогатому скоту впрыскивают вакцины сзади плеча, где кожа всего тоньше. Лошади прививки делаются сбоку шеи. Крупным млекопитающим прививают не по $\frac{1}{8}$ см³ вакцины, а по $\frac{1}{4}$ см³. Раз открытые пробирки с вакциной не должны более служить вторично. Поэтому следует стараться употребить все их содержимое в один прием.

Предохранительные прививки вызывают опухоль на месте впрыскивания одновременно с легким повышением температуры. Но эти симптомы не опасны и вскоре исчезают.

¹ J. M e n d e z, Annales del cirulo medico Argentino, 1901, т. XXIV, № 5 и 6.

² C h a m b e r l a n d. Sur le pratique des vaccinations contre le charbon, Paris, 1883.

Серьезные осложнения или смертность от прививок очень редки. Потери от таких несчастных случаев по расчету не превышают 0,5% для овец и 0,25% для рогатого скота. Имунитет развивается приблизительно через 15 дней вслед за предохранительными прививками. После этого он очень прочен и длится довольно долго.

Шамберлан утверждает, что 60% привитых овец остаются невосприимчивыми еще через год. Но так как тем не менее значительное число их после этого периода вновь становятся чувствительными, то предохранительные прививки делаются ежегодно.

По сведениям Пастеровского института во Франции было привито до 1 января 1900 г. всего 4 971 494 овцы и 708 908 быков. За границей за соответственный период было привито 3 831 948 овец и 1 869 445 быков. В общем число привитых животных доходит до 11 381 767. Из них 3 626 206 были привиты вакцинами из лаборатории в Будапеште.

Сибиреязвенные предохранительные прививки оказались настолько удачными, что не пришлось вводить никаких усовершенствований в их технику. Пробовали готовить антисибиреязвенные серумы, что и удалось, но до сих пор их не употребляют в практике.

VI. Предохранительные прививки против симптоматического карбункула. Эта болезнь, которую часто смешивали с настоящей сибирской язвой, вызывается анаэробным микробом, открытым Арлуэном, Корневэном и Тома, назвавшими его *Bacterium Chauvæii*. Тотчас после открытия ослабления вируса и предохранительных прививок против куриной холеры три названных исследователя принялись применять эти данные к симптоматическому карбункулу. После некоторых усилий им удалось выработать метод, быстро распространившийся в практике.

Уже скоро 20 лет, как он служит для предохранительных прививок рогатого скота в странах, где всего распространеннее симптоматический карбункул. Сюда относятся преимущественно горные страны, как Швейцария, Баварские Альпы, Дофинэ, Овернь и т. д.

Арлуэн, Корневэн и Тома¹ приготовили две вакцины против симптоматического карбункула совершенно другим способом, чем те, которые служат для пастеровских прививок против настоящей сибирской язвы.

В ступке с несколькими каплями воды они растирают кусок опухоли, вызванной в мускулах симптоматическим карбункулом. Таким образом добывают заключенный в них вирус. Растертая смесь процеживается сквозь кисею и полученная жидкость выпаряется при 37°. Вследствие этого получается бурый вирулентный порошок, служащий для приготовления вакцины. Одна часть этого порошка смешивается с водой и в течение 7 часов подвергается температуре в 100—104°. Другая — в течение стольких же часов — нагревается до 90—94°. Она служит второй вакциной, первая же часть служит первой вакциной.

В практике оба вакцинальных порошка разводятся в кипяченой воде и впрыскиваются в подкожную клетчатку животных, которых хотят иммунизировать. Вторую вакцину прививают от 8 до 12 дней после первой. Предохранительные прививки очень хорошо выносятся рогатым скотом и дают им прочную и продолжительную невосприимчивость. Несмотря на некоторые неудобства, этот способ, известный под названием «лионского», оказал большие услуги и удержался в практике, как лучший из предложенных до сих пор. Его действительность доказывается тем, что от 1884 до 1885 г. на 400 000 привитых животных умерло всего 1 на 1 000.

Арлуэн, Корневэн и Тома думали, что нагревание при высоких температурах вызывает настоящее ослабление вирулентности. Но Леклэнш и Валлэ², исследовавшие последнее время этот вопрос, доказали несправедливость этого мнения. И в самом деле, при нагревании до 90—104° споры производят вполне вирулентные палочки. При приготовлении лионских вакцин нагревание уничтожает одни токсины, выработанные *Bacterium Chauvaefi*. В результате этого споры становятся добычей фагоцитов; это един-

¹ Le charbon bactérien, Paris, 1883, 2-me édition, 1887.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 202, 513.

ственная причина, почему прививки хорошо переносятся животными. Но не все споры вакцинального порошка поедаются фагоцитами: споры, заключенные внутри твердых частиц порошка, долго сопротивляются действию клеток и некоторые из них могут прорасти, образовать палочки и вызвать заболевание, способное вызвать невосприимчивость. Прорастание спор облегчается еще присутствием посторонних микробов в вакцинальном порошке. Последние способствуют замедлению фагоцитоза по отношению к спорам сибирской язвы. Леклэнш и Валлэ впоследствии показали, что легко можно вакцинировать и доставить прочный иммунитет против симптоматического карбункула одной только предохранительной прививкой чистой культуры *Bacterium Chauvæii*. Для этого они употребляют культуры, выросшие в бульоне из свиного желудка (бульон Martin) и нагретые до 70° в течение двух часов. Рогатому скоту прививают 1—2 см³ таким образом приготовленной культуры, что сразу доставляет ему невосприимчивость. Названные авторы утверждают, что подобные прививки могли бы применяться в крупных размерах и с большей пользой заменить ныне употребляемый способ. Одна прививка вместо двух составляет уже большую экономию, а вакцинация чистой культурой предохраняет животных от несчастных случаев, вызываемых посторонними микробами, которые могут находиться в лионской вакцине. Леклэнш и Валлэ думают, что прививки серумом, наоборот, не имеют будущности в борьбе против симптоматического карбункула и могут быть употребляемы только в исключительных случаях.

Очевидно, что лионский способ может быть усовершенствован и даже когда-нибудь заменен другим. Но тем не менее он спас уже очень значительное число животных от верной смерти.

VII. Прививки свиной краснухи. Болезнь эта очень распространена почти во всех странах, где в больших размерах занимаются свиноводством. Она в то же время очень смертельна и по расчетам в одной Франции ежегодно убивает по крайней мере 100 000 свиней, стоящих более 5 000 000 франков. К несчастью, свиноводы часто смешивают

свиную краснуху с другими болезнями, особенно с пнеймо-энтеритом свиней. Это недоразумение часто было причиной больших потерь.

Вскоре после того как сибиреязвенные прививки вошли в ветеринарную практику, П а с т е р¹ с помощью Т ю л л ь е принялся за изучение свиной краснухи, производившей большие опустошения в Воклюзе. Эти ученые не замедлили открыть, что названная болезнь производится крошечным бациллом, способным расти в чистой бульонной культуре.

Направленный результатами своих предыдущих исследований, П а с т е р со своим сотрудником предпринял тщательное изучение усиления и ослабления вирулентности палочки свиной краснухи. Это привело их к выработке способа прививок, вполне предохраняющего свиней против этой болезни. По примеру сибиреязвенных прививок П а с т е р и Т ю л л ь е приготовили две вакцины против свиной краснухи; из них первая была более ослаблена. Бациллы обеих вакцин были культивированы в бульоне и отправлялись в пробирках, совершенно как и сибиреязвенные.

Вакцины сами по себе безвредны и дают привитым свиньям настолько продолжительный иммунитет, что вполне пригодны для употребления в практике. Так как поросята менее чувствительны, чем взрослые свиньи, то обыкновенно предпочитают прививать их в 2—4-месячном возрасте. Прививки производятся в два приема. Первая вакцина должна быть привита под кожу, на внутренней поверхности правой ляжки, в размере $\frac{1}{8}$ см³. Вторая вакцина через 12—15 дней точно таким же образом прививается в левую ляжку. Невосприимчивость вполне устанавливается через две недели после этих прививок.

Несмотря на все свои преимущества, пастеровский способ прививок против свиной краснухи не настолько распространен, как этого можно было ожидать. Как видно из статистических данных, он употребительнее за границей, чем во Франции. Со времени введения во Франции пастеровских прививок в 1884 г. и до 1 января 1900 г. во Франции было

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1883, т. XCVII, стр. 1163.

привито всего 428 746 свиней, в то время как за границей, где прививки были введены несколько лет позже, число привитых свиней достигло 4 814 387. Из них большинство выпадает на Венгрию (4 194 191). Потери между вакцинированными животными незначительны (1,68%) в сравнении со смертностью непродохраненных свиней, достигающей средним числом 20%.

Причины малой распространенности прививок во Франции разнообразны. Во многих местностях свиноводство производится в слишком малых размерах, для того чтобы позволить приглашение ветеринара и расходы, требуемые прививкой. С другой стороны, нельзя отрицать, что пастеровский способ представляет некоторые неудобства в практическом применении.

Впрыскивание живых бацилл, хотя бы и ослабленных, может иногда распространить инфекцию, особенно в случаях, правда, весьма редких, когда привитые свиньи обнаруживают хроническое заболевание. Поэтому приходится избегать этих прививок в местностях, где свиная краснуха еще не распространена. Применение их в местностях, где она уже распространилась, представляет то неудобство, что невосприимчивость устанавливается не скоро, настолько, что позволяет микробам убить большое количество свиней раньше, чем последние получают иммунитет.

Весьма естественно, что при этих условиях старались заменить пастеровский способ другим, менее рискованным.

С открытия основ серотерапии несколько ученых пробовали применить ее к свиной краснухе. Эммерих и М а с т б а у м¹ впервые показали, что кровь кроликов, иммунизированных бациллой этой болезни, приобретает очень явную предохранительную способность. Они даже пытались применить к практике результат своих исследований. Но мы обязаны первым практическим применением этого способа Л о р е н ц у², ветеринару в Дармштадте. Он приготовил пред-

¹ Archiv für Hygiene, 1891, стр. 275.

² Deutsche Thierärztliche Wochenschrift, 1893, т. I, стр. 41, 85; Zentralblatt Bakteriologie, 1893, т. XIII, стр. 357; Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin, 1894, т. XX, стр. I.

охранительные серумы, прививая бациллы свиной краснухи кроликам и свиньям, и доказал, что эти серумы, комбинированные с прививкой живых бацилл, вызывают у свиней достаточную невосприимчивость; при этом она устанавливается тотчас после впрыскивания серума.

По методу Лоренца, прежде всего следует сделать предохранительную прививку серумом; через несколько дней (3—5) привить живых бактерий, происшедших из ослабленной свиной краснухи, называемой в Германии «Backsteinblattern». Через 2 недели надо вновь привить тех же бацилл, но в двойном количестве. Этот способ, следовательно, требует трех прививок вместо двух по пастеровскому способу. Поэтому он дороже последнего; тем не менее, благодаря нескольким неоспоримым преимуществам, его попытались применить в ветеринарной практике.

В то же время старались упростить его. Фогес и Шютц получили более действительный серум благодаря методу, оставшемуся секретным. Наконец, Леклэнш¹ (из Тулузы) нашел, что лошадь дает очень деятельный серум, и ему удалось выработать очень простой и действительный способ прививок. Он назвал его «серовакцинацией».

Первая прививка делается из смеси специфического серума и живых вирулентных бацилл. Она очень хорошо переносится свиньями при всех условиях и может быть привита во всех возрастах. Невосприимчивость устанавливается тотчас после нее, но она недостаточно продолжительна для применения в практике. Поэтому Леклэнш делает еще вторую прививку через 10, 12 дней после первой. Она заключается во впрыскивании 0,5 см³ чистого вируса. Этот новый метод имеет то преимущество, что он почти сразу прекращает смертность в зараженном стаде; кроме того, благодаря ему избегаются случаи хронического заболевания, наблюдаемого иногда при пастеровских прививках.

Леклэнш² применил свой способ серовакцинации на более 5 000 свиней всех возрастов. «Он всегда оказывался

¹ Revue vétérinaire, 1900, 1 juin.

² Revue vétérinaire, 1901, mars.

действительным и вполне безобидным», и «ни одна из свиней, получивших обе вакцины, ни разу не заболела свиной краснухой». Вследствие этого Леклэнш надеется, что его способ вскоре будет употребляться в практике во всех случаях, когда пастеровские прививки оказываются недостаточными.

Так как все новые способы прививок против свиной краснухи основаны на приготовлении серумов, способных помешать патогенному действию бацилл, то вопрос определения степени предохранительной способности сывороток становится очень важным. Вначале довольствовались несколькими приблизительными определениями, но затем большая точность оказалась необходимой. Леклэнш утверждает, что из всех лабораторных животных один голубь может служить пробным объектом для этого. Он очень чувствителен к вирусу, переведенному через животное, и бацилл убивает его через определенное время; наконец, хроническая форма свиной краснухи, столь неудобная у кроликов и даже у свиней, только в совершенно исключительных случаях встречается у голубя. Леклэнш для пробных опытов впрыскивает в грудные мускулы голубя смесь серума с вирулентной культурой; 1 см³ усиленного пассажами вируса смешивается с различными количествами серума. Серум годен для предохранительных прививок свиней тогда, когда голубь выдерживает впрыскивание смеси 0,5 см³ серума с 1 см³ вируса, убивающего свидетелей через 60—72 часа.

В Институте экспериментальной терапии во Франкфурте употребляют другой способ, выработанный Марксом¹. Он состоит в подкожных прививках серым мышам прогрессивных доз серума, силу которого хотят определить. 24 часа спустя впрыскивают в брюшную полость тех же мышей вирулентную культуру бацилл свиной краснухи.

Выбирается вирус, убивающий контрольных мышей приблизительно через 72 часа. Маркс находит, что этот способ дает лучшие результаты, чем всякий другой. Это мнение принято в Гехсте, в самой большой немецкой фабрике серумов.

¹ Deutsche Thierärztliche Wochenschrift, 1901, № 6.

VIII. Прививки против повального воспаления легких рогатого скота. Эта заразная болезнь из всех болезней рогатого скота наиболее опасна для него.

Вследствие своей сильной заразительности она из средней Европы распространилась не только во все другие страны материка, но перешла в Африку, Америку и почти во все другие части земного шара.

Вирус ее был открыт в серозном экссудате гепатизированного легкого задолго до наступления микробиологического периода в медицине.

Доктор Виллемс из Гарзелта, сделавший опыты, замечательные для того времени (более полувека тому назад), прежде всего установил сильную вирулентность легочного серозного выпота; он хорошо знал, что действие вируса очень изменчиво, смотря по месту его прививки. Так, прививка в туловище или в шею почти всегда смертельна; в периферические же части — в нижние области конечностей, в кончики ушей или хвоста — прививки эти вызывают только опухоль и мало распространенное воспаление, рассасывающееся через несколько недель. После этого животное становится невосприимчивым к естественному заболеванию. Виллемс вывел из этого, что можно предохранять против повального воспаления легких рогатого скота, впрыскивая в хвост вирулентный серозный выпот легких. Уже 50 лет, как эти прививки Виллемса вошли в общее употребление. Чтобы произвести большое число прививок, надо было иметь достаточное количество вируса. Исследования прежде всего и были направлены на это. Брали серозный выпот гепатизированных легких смертельно больных животных и, чтобы не загрязнить эту жидкость, ее прививали как можно скорее здоровому животному. Действительно легочный серозный выпот включает посторонних микробов, способных быстро размножаться, и потому легко гнивает. Пастер показал, что это неудобство может быть устранено очень простым способом, позволяющим добыть большое количество вируса при условиях наиболее возможной чистоты. Для этого достаточно привить отлученному теленку немного вируса под кожу, сзади плечевой области. На месте прививки,

в клетчатной ткани, образуется обильный серозный, вирулентный экссудат. Таким образом можно получить большое количество чистого вируса.

В некоторых странах, как в Германии и в Австралии, открыты институты, в которых готовят по этому способу необходимый для прививок вирулентный заразный экссудат. Вирус должен быть привит в кончик хвоста животных, которых хотят иммунизировать, потому что в этой области температура сравнительно низка, а соединительная ткань плотна и мало развита. Прививки делаются помощью ланцета или правацевского шприца. Они обыкновенно хорошо выносятся, несмотря на реакцию; последняя обнаруживается приблизительно две недели после введения вируса. В это время появляется лихорадочное состояние и опухоль на месте прививки, которая вскоре уменьшается и вполне исчезает.

Невосприимчивость, полученная по методу Виллемса, прочна и продолжительна (она длится год, два и даже больше). Этим объясняется успех описанного способа среди скотоводов и ветеринаров. Несчастные случаи редки и смертность не превышает 1%.

Несмотря на все эти преимущества, было полезно найти новый способ, позволяющий делать большие запасы достаточно деятельного вируса всегда одинаковой силы и готовить его безусловно чистым. Цель эта была достигнута благодаря открытию микроба повального воспаления легких рогатого скота. Оно было сделано Ру и Нокаром¹ при сотрудничестве Борреля, Салимбени и Дюжарден-Бомеца. Им удалось обнаружить и изолировать этот микроб, самый мелкий из всех донныне известных живых существ. Вначале это представляло большие затруднения, но позднее им удалось культивировать микроб повального воспаления легких как на твердых, так и в жидких средах, а именно в бульоне Мартэна (приготовленном из свиного желудка) или на агаре, смешанном с известным

¹ Annales de l'Institut Pasteur, т. XII, стр. 240. Пятидесятилетие Биологического общества, 1899, стр. 440; Dujardin-Beaumetz, Le microbe de la peripneumonie, Thèse de Paris, 1900.

количеством (приблизительно 5%) свежего бычьего серума. В этом серуме-бульоне, засеянном чистым легочным серозным экссудатом, развивается необильная культура, дающая очень легкую муть и заключающая такие мелкие микробы, что их невозможно рассмотреть в отдельности. Видны только неправильные скопления их. О малых размерах этих микробов можно судить по тому, что они легко проходят сквозь фильтр Беркефельда и даже сквозь некоторые фильтры Шамберлана. Это свойство позволяет легко получить чистый вирус, что очень важно для изолирования микроба.

Получив чистую культуру повального воспаления легких, Ру и Нокар стали пытаться применить ее для предохранительных прививок. Они установили, что микроб их способен вызывать типичное повальное воспаление легких при впрыскивании в определенные части тела рогатого скота.

Но, введенный под кожу или в кожную клетчатку хвоста, он производит только слабое и скоропреходящее заболевание. Последнее дает такую же невосприимчивость, как и прививка вирулентного серозного экссудата. Понятно, что в применении вакцинации в больших размерах гораздо выгоднее употреблять чистые культуры, чем способ Виллемса, так как можно готовить большие количества культур без малейшего загрязнения.

Легко предвидеть, что новый метод вскоре заменит старый, доставивший в свое время большую пользу скотоводству.

Пока в некоторых местностях Франции делают опыты прививок чистыми культурами и полученные результаты вполне благоприятны. Пастеровский институт и Альфорская школа уже роздали ветеринарам более 5 000 доз вакцинальной культуры. Их предохранительная способность по крайней мере равна виллемским; несчастные случаи свелись с 20 на 1¹.

¹ В 1884 г. в департаменте Низких Пириней было вакцинировано 1 354 штуки рогатого скота по способу Виллемса. Из них 10 умерло и 45 в большей или меньшей степени потеряли хвост. В 1901 г. в том же департаменте 2 800 штук рогатого скота были вакцинированы чистыми культурами. Из них умерло всего одно животное и потеряли хвост 9.

Серум животных, усиленно иммунизированных против повального воспаления легких рогатого скота, обнаруживает очень явное предохранительное действие, но оно слишком слабо и непродолжительно для применения в практике. Он обладает также лечебным свойством, позволяющим остановить развитие болезни, но для этого необходимо раннее вмешательство, до появления лихорадки, и надо впрыскивать большие количества серума.

Впрыскивание смеси вируса и серума не вызывает никакого припухания, но не производит также иммунитета, и животное остается настолько же чувствительным к прививке чистого вируса, как и свидетель.

IX. Предохранительные прививки против тифа. В предыдущих параграфах мы имели преимущественно дело с предохранительными прививками домашних животных против некоторых заразных болезней. Данные, собранные по этому вопросу, отличаются большой точностью, так как к животным легко применять строжайший экспериментальный метод. Совершенно иное относительно человека. Над ним невозможно производить опытов, поэтому приходится довольствоваться одними только наблюдениями, проверяемыми статистическими данными. Несмотря на это, более чем столетний опыт доказал полезность оспопрививания коровьей оспой, безвредной для человека. В примере прививок против бешенства мы имеем дело с впрыскиванием человеку сначала ослабленного, а затем вирулентного вируса. Но в этом случае приходится предохранять уже зараженный организм, часто находящийся в периоде инкубации бешенства. Мы имеем, следовательно, мало примеров применения человеку способа прививок посредством микробов. Таковые были впервые испробованы Ферраном¹ против азиатской холеры. После того как ему удалось вакцинировать морских свинок против экспериментальной холерной септицемии, испанский ученый попытался привить холерный вибрион под кожу человеку, думая предохранить его против настоящей

¹ Предохранительные прививки против азиатской холеры. Париж, 1893. Перевод с испанского.

холеры. Он установил этим путем, что подкожная прививка живых холерных вибрионов никогда не вызывает холерных симптомов. Она сопровождается только общей реакцией в виде лихорадки, разбитости, воспаления на месте прививки, одним словом, несущественных и скоропреходящих явлений. Поощренный этими результатами, Ферран воспользовался холерной эпидемией, вспыхнувшей в провинции Валенсии, и привил более 20 000 человек вирулентной культурой коховского вибриона.

Опубликованные им данные недостаточно доказывают, что подкожные впрыскивания могут действительно иммунизировать против кишечной холеры. Позднее Хавкин¹ несколько видоизменил первоначальный способ Феррана. Вместо живых вибрионов он стал впрыскивать культуры, убитые нагреванием или антисептическими веществами. Во время холерной эпидемии 1892 и 1893 гг. он пытался прививать эти вибрионы человеку также с целью вакцинировать его против азиатской холеры. Впоследствии он поехал в Калькутту, чтобы там испытать свой метод в больших размерах. Ему удалось привить значительное число людей и получить статистику, которую он признал благоприятной для преследуемой им цели.

Но основы феррановского метода были подорваны более глубоким изучением процесса азиатской холеры. Хотя прививка живыми или убитыми вибрионами и может предохранить против перитонита и септицемии, но она бессильна оказать какое бы то ни было действие против отравления холерными токсинами. Когда научились вызывать у молодых кроликов настоящую кишечную холеру, все усилия, употребленные для вакцинирования их по способу Феррана и сходных методов, не могли помешать развитию болезни, весьма сходной с человеческой азиатской холерой.

Опыт², сделанный в Парижском пастеровском институте на трех людях, также показал, что двое из них, вакциниро-

¹ Anti-choleiric inoculations in India. The Indian medical gazette, 1895. № 1.

² Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 579.

ванные Хавкиным, не обнаружили иммунитета против холеровидного поноса, вызванного прививкой холерных вибрионов. Третий, служивший «свидетелем» и привитый той же культурой, реагировал так же, как и двое первых, несмотря на то, что не подвергался предохранительной прививке.

Все эти данные привели к тому заключению, что для предохранения от кишечной холеры надо прививать не живые или мертвые вибрионы, но антитоксичные серумы. И действительно, маленькие кролики, вакцинированные этими серумами и затем зараженные холерным вирусом через пищеварительные пути, большей частью оказались предохраненными от кишечной холеры. Способ этот еще не был применен к человеку, так что нельзя составить себе о нем окончательного мнения. С другой стороны, методы, основанные на принципе Феррана, в настоящее время покинуты. Вот почему мы сочли лишним посвятить отдельный параграф противохолерным прививкам. Но мы в то же время не хотели умолчать о них, так как попытки вакцинировать человека против холеры побудили испытать аналогичный способ для предохранения его от тифа.

Пфейффер и Коллэ¹ первые привили человеку стерилизованных нагреванием тифозных коккобацилл. Они наблюдали, что эти прививки вызывают лихорадочное состояние, довольно сильную разбитость, головокружение, озноб и боль на месте прививки, не представляя тем не менее никакой опасности для здоровья. В то же время они убедились в том, что кровяная сыворотка привитых людей приобретает очень явную предохранительную способность для морских свинок, привитых в брюшную полость смертельной дозой тифозных культур. Способность эта вполне сходна с найденной ими относительно серума особ, выдержавших тиф. Пфейффер и Коллэ думали, что этот факт доказывает невосприимчивость привитых ими особ.

Опыты эти были повторены Райтом, профессором патологии в Нетлей. Его настойчивость обогатила науку в выс-

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1896, стр. 735.

шей степени важными данными относительно предохранительных прививок человека против тифа.

По словесному заявлению Р а й т а он до последнего времени роздал более 300 000 доз своей антитифозной вакцины. Он готовится ее следующим образом. Тифозный коккобацилл засеивается в бульоне, заключающем 1% пептона и тщательно нейтрализованном. Культуры в течение двух или трех недель содержатся в термостате приблизительно при 37°. Затем они переносятся из баллонов в большие бутылки и в них подвергаются нагреванию до 60°. Хотя эта температура убивает всех тифозных бацилл, но Р а й т из предосторожности прибавляет к своим культурам 0,1 объема 5% карболовой кислоты или лизола. Токсичность таким образом приготовленной вакцины должна быть испытана на морской свинке, которой ее прививают в подкожную клетчатку. Для человека Р а й т употребляет вакцинальную дозу, достаточную, чтобы убить 100 г морской свинки (весом в 250—300 г). Часто доза эта равняется 0,5 см³, но иногда приходится увеличить ее до 1 или даже до 1,5 см³. Подкожные прививки делаются в бок или в плечо. Уже через два или три часа после них температура начинает подниматься. При этом наступает разбитость, тошнота и отсутствие аппетита. Иногда даже наблюдаются обмороки, вследствие чего Р а й т советует лежать некоторое время после вакцинации. Помимо общей реакции, на месте прививки образуется опухоль и краснота, сопровождаемые болью, но все это большей частью исчезает через 48 часов.

Р а й т убедился, что кровяная сыворотка вакцинированных им людей через некоторое время приобретает свойство агглютинировать тифозные палочки, хотя в различной степени, но большей частью очень резко. Он думал даже, что наступление этой способности может служить до некоторой степени мерилom приобретенной к тифу невосприимчивости. Но его же собственные наблюдения показали неверность этого предположения. Способность агглютинации очень изменчива и может отсутствовать в случаях, где иммунитет несомненен. С другой стороны, вполне установлено, особенно пробами серума в периоды перед новым приступом, что

агглютинативная способность может быть вполне развита, несмотря на отсутствие иммунитета.

Тогда Р а й т¹ принялся за изучение бактерицидной способности серума людей, привитых его вакциной. Он придумал очень остроумный способ для определения в самое короткое время малейших колебаний этой способности жидкостей убивать тифозных коккобацилл. Прежде всего Р а й т убедился в том, что бактерицидная способность вовсе не параллельна агглютинативной. Это еще более утвердило его в мысли, что последняя может не быть непосредственно связанной с приобретением невосприимчивости. Кроме того, он нашел, что бактерицидная способность кровяной сыворотки очень непостоянна у людей, вакцинированных по его способу. Она может даже понизиться на продолжительное время после прививки большого количества убитых тифозных микробов. Наоборот, малые и средние дозы вакцины вызывают сначала отрицательное действие, причем бактерицидная способность очень слаба, а затем наступает иногда очень сильное усиление ее. Р а й т не думает, чтобы бактерицидная способность могла служить мерилom приобретенной невосприимчивости вакцинированных людей, но он надеется, что со временем найдут такой способ исследования крови, который даст указания относительно степени невосприимчивости, вызванной антитифозными прививками. В настоящее же время единственной основой для составления понятия о ней служит статистика. Между тем всем известно, как часто бывает трудно собрать достаточно точные данные. Так, например, во время южноафриканской войны приблизительно 50 000 человек было вакцинировано против тифа по способу Р а й та, а между тем только в немногих случаях можно было воспользоваться полученными статистическими данными. Многие заболевшие легкой формой тифа могли не быть внесены в статистику за неимением точных средств диагноза. В других случаях вторичные осложнения отклоняют внимание врачей и мешают верно определить болезнь.

¹ W r i g h t a. L e i s h m a n, British medical journal, 1900, 20 January.

Из всех данных относительно английских войск в Южной Африке Р а й т считает наиболее точными те, которые были собраны во время осады Лэдисмиса, благодаря легкости, с которой можно было отметить и изучить все случаи тифа при условиях полной изоляции.

Установлено, что между привитыми солдатами и офицерами было почти в 8 раз меньше случаев тифа, чем между непривитыми (1 499 на 10 529 невакцинированных и 35 на 1 705 вакцинированных). Смертность между привитыми также была гораздо слабее. Разница в пользу привитых должна быть еще больше, так как между непривитыми есть такие, которые раньше перенесли тиф, вследствие чего не были вакцинированы.

Свидетельства большинства врачей, видевших вблизи результаты прививок Р а й т а, говорят в пользу последних. Так, К э й л е й (Henri Cayley)¹ утверждает, что в Шотландском госпитале Красного креста, где почти все (57—61 человек) были подвержены двум предохранительным прививкам, не было тифа, несмотря на многочисленные случаи возможности заразиться им. Такой благоприятный исход поучителен еще в том отношении, что указывает на полезность двух последовательных прививок. Во многих других случаях, где приходилось довольствоваться всего одной прививкой, результаты были значительно менее блестящи. По наблюдениям Г о в а р д а Т у т а (Howard Tooth) в Блумфонтейне, прививки по способу Р а й т а оказались очень благоприятными. Способ этот, кроме Южной Африки, был применен на многочисленных лицах в английских владениях в Индии, в Египте и на о. Кипре. По данным, собранным в Индии, смертность между привитыми была втрое меньше, чем между непривитыми. Последние известия дают еще более благоприятные результаты. Так, в Мируте в 1899² и 1900 гг. между привитыми было в 11 раз меньше заболеваний, чем между непривитыми (2 случая тифа на 360 привитых и 11 случаев на 176 непривитых); смертность же при этом была в 12,7

¹ British medical journal, 1901, 12 января, стр. 84.

² The Lancet, 1901, 9 февраля, стр. 339.

меньше между привитыми, чем между непривитыми (1 между первыми и 6 между вторыми). В Египте и на Кипре, по Фаусетту и Райту¹, прививки дали еще лучшие результаты. На 2 669 непривитых было 68 случаев заболевания тифом и 10 смертей. Между тем среди 720 привитых всего 1 заболел и умер. И то, очевидно, он был привит во время инкубационного периода, так как болезнь обнаружилась вскоре после прививки. Во всяком случае, заболеваемость в 17 раз меньше среди привитых.

Только очень немногие высказываются не в пользу анти-тифозных прививок, и то эти мнения очень неопределенно выражены. Среди противников, если можно так назвать их, первое место занимает Уашборн² вследствие своей компетентности в микробиологии. Будучи врачом в госпитале «Yeomanry» в Дилфонштейне, в Южной Африке, он наблюдал многочисленные случаи тифа и был очень поражен смертью двух привитых. Но сам он признает, что еще преждевременно высказаться относительно способа Райта, и не приводит никаких других достаточных данных в пользу своего скептического отношения.

Помимо английских колоний, прививки против тифа были еще испробованы в России Высоковичем³. Он привил 235 солдатам из полка, стоявшего в Киеве и в котором свирепствовала тифозная эпидемия. Прививки производились культурами, убитыми посредством карболовой кислоты. Нельзя судить о действительности способа этого, так как число привитых было слишком незначительно и эпидемия слишком мало распространена. Тем не менее следует отметить, что между привитыми не было ни одного случая заболевания, а между непривитыми их было 3.

История антитифозных прививок еще очень коротка и было бы преждевременно окончательно высказаться о ней. Тем не менее уже теперь можно считать полученные результаты поощрительными для продолжения попыток.

¹ The Lancet, 1901, 4 мая, стр. 1272.

² British medical journal, 1900, 16 июня, стр. 1456.

³ Клиническая газета Боткина, 1899, стр. 1911.

Действительно, все говорит в пользу прививок убитыми тифозными культурами. Статистические данные вообще благоприятны; опасность предохранительных прививок не существует или совершенно ничтожна; помимо описанного нами недомогания, никогда не наблюдалось никаких других последствий.

К этим результатам следует прибавить, что с точки зрения патогенезиса тифа все вероятности в пользу прививок. В то время как при азиатской холере мы имеем дело с кишечной интоксикацией, вызванной продуктами вибрионов, против которых подкожная прививка микробов бессильна, в тифе мы имеем дело с настоящей инфекцией, хотя тифозный микроб сначала развивается в тонких кишках, но затем он распространяется во всем организме. Благодаря усовершенствованным методам его всегда или почти всегда находят в крови больного, и постоянная локализация его в селезенке доказывает это. При этих условиях весьма естественно предположить, что все, могущее помешать проникновению тифозного коккобацилла в кровь и внутренние органы, в то же время должно способствовать предохранению организма.

Очевидно, наука еще не сказала своего последнего слова в этом вопросе. Все более и более приходят к необходимости двух прививок вместо одной. Возможно, что усовершенствуют еще метод, присоединив к нему впрыскивание предохранительных антитифозных серумов. Скорое будущее несомненно разрешит эти столь важные вопросы.

Х. Предохранительные прививки против человеческой чумы. Эта болезнь, так долго считавшаяся самым большим бичом человеческим, до последних лет оставалась почти совершенно неизвестной в научном отношении. Но с тех пор, как оказалось возможным применить к ее изучению громадные успехи микробиологии, густой покров сразу спал и оказалось, что наука обладает средствами борьбы с ней. Между этими средствами важнейшее выпадает на долю предохранительных прививок.

Когда последняя чумная эпидемия вспыхнула в Бомбее и вообще в английских владениях в Индии, Хавкин был

занят применением своего способа прививки азиатской холеры, о котором было говорено в предыдущем параграфе.

Будучи знакомым с результатами бактериологических исследований Китазато и особенно Иерсена относительно бубонной чумы, он стал со своей стороны изучать эту болезнь в 1896 г.

После того как Иерсен, Боррель и Кальметт¹ открыли, что животные, чувствительные к человеческой чуме, легко могут быть предохранены против микроба, вызывающего ее, Хавкин² стал искать практического способа вакцинации человека. Он устроил лабораторию в Бомбее и после нескольких предварительных опытов на кроликах стал прививать людей чистыми культурами чумного коккобацилла. С 1897 г. и до позднейшего времени ему удалось привить очень значительное число лиц, и полученные им результаты поощряли его продолжать применение своего метода. Принцип последнего тот же, что и в приготовлении его антихолерных вакцин и прививок против тифа. Он заключается в применении чистых культур специфического микроба, убитого нагреванием. Культуры развиваются в больших баллонах, заключающих пептонизированный бульон, засеянный маленьким количеством чумного коккобацилла. На поверхность жидкости наливают немного стерилизованного оливкового или кокосового масла. При этих условиях чумные микробы растут в изобилии и опускаются в глубину, причем их распределение напоминает форму пещерных сталактитов. Этот способ развития представляет один из самых характерных признаков микробов человеческой чумы. Культуры в баллонах содержат приблизительно при 30° в течение 5 или 6 недель. В конце этого времени многие тела микробов падают на дно, выпуская большое количество своего токсичного содержимого. Жирная пленка, покрывающая культуру, значительно увеличивает поверхность ее размножения, следовательно, и число микробов внутри баллона.

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. XI, стр. 589.

² British medical journal, 1897, т. II, стр. 1461; Indian medical gazette, 1897, т. XXXII, стр. 201.

После 35—42-дневного развития при этих условиях культуры нагревают до 65—70° в течение от 1 до 3 часов, чтобы убить всех микробов и сделать прививку их безобидной. Чтобы убедиться в действительности этого нагревания, на подходящую среду для культуры сеют маленькое количество жидкости. Если последняя не прорастает, то можно смело употреблять вакцину в практике. Ее прививают под кожу взрослому мужчине в количестве 3 см³; женщинам же, юношам и детям — от 2 до 2,5 см³.

Через несколько часов после впрыскивания вакцины температура поднимается выше нормальной и достигает 38,5—39°, а иногда даже 40—40,5°. Это лихорадочное состояние длится от 15 до 48 часов. Вскоре к нему присоединяется боль, краснота и опухоль на месте прививки. Симптомы эти длятся от 3 до 5 дней. Недомогание, следующее за прививками, иногда тяжело, но никогда не представляет ни малейшей опасности. Только в исключительных случаях наблюдали образование нарывов, без сомнения вызванных загрязнением вакцины посторонними микробами. Английская комиссия, посланная в Индию для изучения чумы, довольно часто находила в культурах вакцины посторонних микробов, но, за очень редкими исключениями, последние оказывались безвредными.

Это усложнение легко устранимо строгим применением метода чистых культур.

Хавкин старается, насколько возможно, прививать дважды, справедливо считая, что две прививки способны вызвать более верный иммунитет, чем одна.

Время наступления невосприимчивости являлось спорным вопросом. Многочисленные опыты на различных видах животных, а также наблюдения над человеком показали, что для установления иммунитета после прививки нужен период в несколько дней (от 5 до 8). Поэтому случаи наступления чумы раньше этого срока вовсе не говорят против прививок.

Общее мнение многочисленных свидетелей почти единогласно призывает, что прививки Хавкина действительно предохраняют человека против чумы. Часто бывает трудно добиться верных статистических данных при условиях, когда

встречаются со всех сторон помехи для строгого исследования. Тем не менее удалось собрать известное число довольно доказательных цифр.

Одна из лучших статистик получилась в Дамауне — португальском владении в Индии. Чума была занесена сюда из Бомбея в 1897 г., и при этом было произведено большое число предохранительных прививок.

По отчету Хавкина и Лайонса¹ на население в 8 230 человек немного больше $\frac{1}{4}$ (2 177) были привиты, в то время как большинство (6 033) не было предохранено.

Между первыми от чумы умерли всего 36, что составляет 1,6%. Наоборот, из непривитых умерло 1 482 человека, т. е. 24,6%. По этим данным, прививки, следовательно, в 15 раз уменьшили смертность. Немецкая комиссия², в числе которой были Кох и Гаффки, ездившая в Дамаун, чтобы присутствовать на прививках и убедиться в их значении, высказалась в пользу метода Хавкина.

Английская комиссия³ сделала несколько ограничений относительно статистики Хавкина и Лайонса (которые, между прочим, всю смертность вообще между непривитыми приписывают чуме), но, в конце концов, также признала полезность прививок в Дамауне.

Сведения, собранные относительно прививок в Ундгере, Гюбли и некоторых других пунктах английских колоний в Индии, подтверждают результаты, полученные в Дамауне. Хотя эти статистические данные и не безупречны, но в общем результат их тем не менее поощрителен для дальнейшего применения прививок. Английская колония пришла к тому выводу, что «прививки значительно уменьшают вероятность заболеваний чумой среди привитого населения, но это предохранение не абсолютно» (1. с., стр. 81).

Продолжительность невосприимчивости, вызванной прививками Хавкина, еще неизвестна. Судя по опытам с животными, она не должна быть очень долговременной, но,

¹ Joint report on the epidemic of plague in lower Damaun Bombay, 1897.

² Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 1899, т. XVI, стр. 331.

³ Indian plague commission, 1901, ch. IV.

вероятно, может длиться в течение нескольких недель и даже месяцев.

Прививки мертвыми бациллами могут быть полезны в известных случаях, особенно когда приходится ограничить распространение уже существующей эпидемии. Легкость приготовления вакцины позволяет быстро иметь большие количества последней, достаточные для иммунизирования всего городского населения и даже целых областей. Но так как при этом способе прививок иммунитет развивается только через несколько дней и так как впрыскивания даже мертвых микробов могут быть очень вредны во время инкубационного периода чумы или непосредственно перед заражением ею, то необходимо ограничиваться привитием только тех людей, которые не находятся в близком соприкосновении с больными и не рискуют сразу заразиться¹.

Лустиг и Галеотти² описали другой способ приготовления античумных вакцин, который может быть применен, когда необходимо иметь очень быстро большое количество их. Вместо того чтобы, как делает это Хавкин, давать культурам развиваться в течение 5—6 недель, названные итальянские ученые употребляют культуры, растущие на агаре в течение всего двух дней. Сняв коккобациллы с поверхности агара, их обрабатывают слабой щелочью (0,75—1%), чтобы растворить тела микробов. Это достигается иногда уже через 20 минут, но часто не ранее как через 1 час и более. Однако соприкосновение микробов со щелочью никоим образом не должно длиться более трех часов. Полученное слизистое вещество обрабатывается уксусной кислотой, дающей осадок. Последний промывается и употребляется для прививок. Если привить его животным в большом количестве, то он вызывает у них омертвление тканей, но в слабых дозах он хорошо выносится ими и иммунизирует их против чумы. Человеку достаточно привить 2,3 мг этого вещества, разведенного водой.

¹ Ca i m e t t e, Rapport sur les vaccinations contre la peste. Comptes-rendus du Congrès international d'hygiène de Paris, 1900.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1897, стр. 227, 289.

Этот нуклеин итальянских ученых очень мало применялся для предохранительных прививок человека в Индии. Но его в больших размерах употребляют для прививки лошадей с целью получить античумный серум.

Серотерапия как средство против чумы человека была впервые введена Иерсеном, Боррелем и Кальметтом (1. с.). Они показали, что чувствительные к человеческой чуме животные могут быть вакцинированы и даже излечены от экспериментальной чумы. С тех пор в Институте Пастера под руководством Ру энергично готовят античумные серумы. После нескольких попыток, из которых одни были очень поощрительны, а другие скорее нет, наконец получили серум, способный излечивать уже развившуюся и серьезную чуму. Так как мы здесь намеренно не касаемся всего относящегося к лечению, то ограничимся рассматриванием античумного серума исключительно с точки зрения предохранения от чумы.

В то время как в Индии вакцинировали главным образом убитыми культурами, в Европе (во время эпидемий 1899 г. в Опорто и 1900 г. в Глазгове) применяли преимущественно античумный серум. Во всех этих случаях употребляли серум, приготовленный в Пастеровском институте, так как он наиболее деятельный из всех донныне существующих. Этот серум получен от лошадей, которым очень долго прививали чумных бацилл и токсины. Сначала прививают коккобацилл, убитых нагреванием до 70°. Прививки эти производятся в вены с целью избежать местных повреждений, наблюдаемых после подкожных прививок. Когда лошади приобрели невосприимчивость прививкой мертвых микробов, то им начинают прививать также в вены маленькие количества живых культур. Постепенно увеличивают дозы последних, и, наконец, лошадь приобретает прочный иммунитет. Его усиливают впрыскиванием продуктов культуры, фильтрованных сквозь фильтр Шамберлана.

Кальметт и Салимбени¹ сделали больше 600 предохранительных прививок особам, подвергнутым чумной

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XII, стр. 902.

заразе в Опорто. Это были врачи и персонал гигиенических лабораторий, служащие при перенесении больных и мертвых, семьи чумных, члены французской колонии и т. д. Всегда прививали по 5 см³ серума под кожу живота. Эти прививки вызывали иногда, как и вообще впрыскивание всякого серума, сыпи и крапивную лихорадку. Из числа всех предохраненных двое, несмотря на прививку, схватили чуму; это были несчастный врач Камера-Пестана и его ассистент. Первый умер от чумы, у второго же она была в очень слабой форме. Изучение этих случаев, так же как и опыты с животными, показало, что невосприимчивость, вызванная античумным серумом, наступает тотчас после прививки, но что она непродолжительна. По всей вероятности, она не длится более 8, 10 и наибольшее — 15 дней.

Результаты эти подтвердились в Глазгове. Ван Эрменгем¹, напечатавший отчет об этой эпидемии, говорит, что более 70 здоровым людям было привито по 10 см³ серума под кожу живота. Через 8 дней после прививки один из них схватил довольно легкую форму чумы; кроме того, у одной женщины через 9 дней развилась опухоль шейных желез, вызванная чумной палочкой. Оба выздоровели. Все остальные не заболели, несмотря на то, что все время подвергались возможности заражения. Ван Эрменгем предполагает, что оба заболевших были уже заражены до прививки.

Кроме того, по его наблюдениям, у вакцинированных в Глазгове часто наблюдались недомогания вторичного происхождения. Это случилось относительно самого вана Эрменгема, привившего себе 10 см³ предохранительного серума. Факт этот даже подал повод некоторым нападкам на Пастеровский институт. Вот что говорит сам ван Эрменгем. Недомогания после продолжительных прививок «были очень часты. Они наблюдались 33 раза на 72. Иногда они бывали даже довольно серьезны, так что возбуждали беспокойство среди окружающих. Я мог бы точнее образом описать их, так как сам перенес такое недомогание, но оно несколько

¹ Bulletin de l'Académie de Belgique, 1900, 27 octobre.

не отличается от того, которое от времени до времени наблюдается после прививки антидифтеритного серума, и проходит, не оставляя ни малейших последствий» (1. с., стр. 18).

Несмотря на эти неудобства и на необходимость быть часто возобновленными (каждые 10, 15 дней), противочумные предохранительные прививки в некоторых случаях совершенно показаны. Они очень полезны на судах, где появилась зараза, в лазаретах (как в Фриуле вследствие прихода в Марсель парохода, арабские истопники которого были заражены чумой), в доках, складах и магазинах, где находятся товары, пришедшие из зараженных местностей. Они также должны быть применены ко всем окружающим больного чумой, как в госпиталях, так и в частных жилищах. Одним словом, прививки серумом, благодаря своему быстрому иммунизирующему действию, должны применяться всюду, где грозит непосредственная и неизбежная опасность заражения. При этих условиях они очень полезны для ограничения эпидемии.

Употребляемые до сих пор способы вакцинации против чумы могут быть еще усовершенствованы.

Кальметт и Салимбени (1. с.) уже сообщили об опытах на животных, предпринятых для изучения действия способа одновременных прививок античумного серума и убитых чумных микробов. Но даже и при настоящем своем состоянии способы предохранения организма против чумы очень благодетельны для человечества.

XI. Прививка против столбняка, или тетануса. Столбняк не заразителен и не может распространяться в виде эпидемии, как чума. Тем не менее он представляет очень опасное заболевание, против которого все лечебные средства имеют весьма ограниченное влияние. Ввиду этого особенно важно обратить внимание врачей и ветеринаров на предохранительные прививки против этой болезни.

В столбняке первенствующую роль играет отравление. Тетанические микробы только при известных условиях развиваются на месте своего проникновения в организм, а именно

только при содействии других микробов. Микроб столбняка развивается с трудом, не распространяясь в организме. Но выделяемый им яд вызывает очень сильное отравление, большей частью кончающееся смертью.

В некоторых странах столбняк, вызванный различными поранениями, очень часто наблюдается на людях и на домашних животных, как лошадь, осел, свинья и т. д.

Только после того, как Б е р и н г и К и т а з а т о открыли действительный способ иммунизирования против столбняка, стало возможным думать о практическом применении анти-токсических прививок. Эти ученые показали, что тетанический токсин, обработанный треххлористым иодом, ослабевает и обращается в деятельную вакцину. Со своей стороны Р у и В а л ь я р нашли, что прибавление иодистого раствора Л ю - г о л я к тетаническому яду придает ему способность предохранять различных чувствительных животных. Позднее было найдено, что можно вакцинировать даже деятельным, неизменным тетаническим токсином, если прививать его с большими предосторожностями.

Но в практике применяют не вакцины, добытые из тетанических культур, а антитетанические сыворотки. Последние дают гораздо лучшие результаты. Б е р и н г и К и т а з а т о открыли, что сыворотка животных, иммунизированных против столбняка, нейтрализует действие тетанического яда. С тех пор по этому вопросу были сделаны многочисленные опыты. Удалось получить необыкновенно деятельные специфические сыворотки, прививая лошадям большие количества тетанического токсина. Таким образом, некоторые сыворотки могут предохранить мышь против смертельной дозы тетанического яда, если ей привить сыворотку в количестве одной миллиардной доли ее собственного веса.

Такие деятельные сыворотки предохраняют домашних животных против столбняка. Всем известно, что после многих операций на лошадях, баранах, рогатом скоте, свиньях и других млекопитающих у них очень часто делается большей частью смертельный столбняк. Таким образом, он иногда наступает после кастрации, ампутации хвоста, удаления грибных и других опухолей, оперирования грыжи и т. д. С другой сто-

роны, столбняк часто наблюдается у лошадей после травмы ног или вообще нижних частей конечностей, как поранения гвоздями, уколов коновалов, натирания и т. д.

Ввиду этого Нокар¹ роздал ветеринарам около 70 л антитетанического серума для предохранения животных. Большинству (лошадям, ослам, мулам, быкам, баранам и свиньям) делали по две прививки серума на расстоянии 10—12 дней по 20 см³ крупным животным и по 6—10 см³ баранам и свиньям.

Из 2 300 животных, привитых всего один раз тотчас после операции, ни одно не схватило столбняка. Из 400 животных, привитых после случайных повреждений только по одному разу через 1 день, 4 дня и дольше, столбняком заболела всего одна лошадь. Она была уколота коновалом и привита через 5 дней после этого поранения. Но форма столбняка была слабая, и лошадь вскоре выздоровела. В тех же местностях, где получились эти столь блестящие результаты, были многочисленные случаи серьезного и смертельного столбняка между животными, оперированными или пораненными, но не привитыми серумом.

Ввиду изложенных фактов понятно, что ветеринары вскоре стали в больших размерах применять эти прививки и быстро распространили их. Спрос на антитетанические серумы увеличивается ежегодно. Так, из Парижского пастеровского института в 1896 г. было разослано всего 1 511 флаконов по 10 см³ в каждом; в 1898 г. число это увеличилось до 24 959, а в 1900 г. оно превзошло 43 000.

Итак, действительность антитетанического серума как предохранительного средства несомненна. Не следует, однако, забывать, что предохранение нисколько не исключает необходимости лечения самих ран. Их надо тщательно очищать антисептическим образом; посторонние тела непременно следует удалять, потому что иначе присутствие тетанических спор могло бы вызвать последующее заболевание после

¹ Bulletin de l'Académie de médecine, 1895, т. XXXIV, 22 octobre, стр. 407. Idem, 1897, XXXVIII, 27 juillet, стр. 109. Отчет 12-го Международного медицинского конгресса в Москве, 1897, т. III, стр. 244.

исчезновения временного иммунитета, произведенного серумом. В настоящее время начинают делать предохранительные прививки тоже и людям, подвергающимся опасности схватить столбняк. Велосипедистам часто случается при падении загрязнить свои поранения землей, навозом или другими веществами, могущими содержать тетанические споры. В этих случаях, как и во всех подобных им, следует применять антитетанические прививки. Время от времени в Пастеровский институт уже приходят прививаться люди, пораненные таким образом. Некоторые хирурги и врачи также приняли привычку вакцинировать против столбняка своих больных с ранами, загрязненными землей или навозом.

Все подобные случаи, известные нам, имели вполне хороший исход.

XII. Предохранительные прививки против дифтерита часто являлись спорным вопросом со времени открытия антидифтеритного серума и его применения в практике. Особенно в первые годы его употребления появлялось много работ за и против применения его как предохранительной меры от дифтерита. Постепенно полемика улеглась, и в настоящее время только очень немногие еще возражают против антидифтеритных прививок.

Антидифтеритный серум был открыт в 1890 г. Берингом и его сотрудником Китазато. Они показали его нейтрализующее действие против дифтеритного токсина (на лабораторных животных). Через некоторое время Беринг начал применять свой серум к лечению дифтерита, но первые результаты были далеко не удовлетворительны. Беринг убедился в том, что надо было употреблять гораздо более деятельные серумы. Тогда он вместе с Эрлихом принялся за решение этой задачи в Берлинском институте инфекционных болезней. В сотрудничестве с несколькими учеными, из которых я должен назвать Вернике, Вассермана и Косселя, им удалось получить гораздо более удовлетворительные результаты относительно антитоксической силы серумов и их лечебного действия при дифтерите детей.

Одновременно Ру принялся за изучение этого вопроса в Париже с помощью Мартэна и Шаллю. Они пригото-

вили очень деятельные для того времени сыворотки и с большим успехом привили ими более 300 дифтеритных.

С 1894 г. серум распространился во всех странах. Тогда стали делать попытки применения его к предохранению здоровых детей, подверженных заражению дифтеритом.

Так как надо было иметь большие запасы антидифтеритного серума, то для доставления его выбрали лошадь.

Серум готовят, впрыскивая этому животному повторные дозы токсина, выделяемого дифтеритным бациллом. Таким образом, полученные серумы сначала исследовали с точки зрения их предохранительного, антитоксического и лечебного действия на морских свинках, весьма чувствительных к дифтериту.

Вскоре стало, однако, необходимым найти какое-нибудь точное средство для определения силы серума. Беринг и Вернике сначала приняли мерилom количество граммов морской свинки, могущих быть предохраненными 1 г серума.

Позднее Беринг¹ ввел понятие о «нормальном серуме». Он назвал таковым серум, 0,1 см³ которого, смешанная с 10 смертельными дозами дифтеритного токсина, предохраняла морскую свинку весом в 300—400 г от всяких симптомов дифтерита. Эрлих² следующим образом дополнил этот метод: во флаконы, заключающие по 10 смертельных доз образцового токсина, прибавляют различные количества серума. Все эти смеси подводят к общему объему в 4 см³ прибавлением физиологического раствора поваренной соли и тотчас впрыскивают их под кожу нескольким морским свинкам. Если 0,1 см³ серума вполне нейтрализует 10 смертельных доз токсина, то за этим серумом остается его название «нормального». Если же оказывается, что уже 0,05 см³ имеют это действие, то такой серум называется «двойным нормальным». Если 0,001 см³ обнаруживают это действие, то серум определяется «стократным нормальным», и т. д.

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1893, стр. 390.

² Ehrlich, Kossel и Wassermann, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1894, стр. 353; Ehrlich, Klinisches Jahrbuch, 1897, т. VI.

Один кубический сантиметр нормального серума (нейтрализующий 100 смертельных доз образцового токсина) составляет «иммунизирующую единицу» (Immunisierungseinheit) И. Е. Эрлиха. Но так как оказалось, что токсины, даже сохраненные при наилучших условиях, более или менее теряют свое токсическое действие, то Эрлих видоизменил свое определение серумов. Он пользуется высушенным антидифтеритным образцовым серумом, гораздо более прочным, чем токсины. Из него готовят растворы, с которыми и сравнивают для определения их другие серумы. Эрлих дал подробные указания для получения точных результатов.

В Пастеровском институте приняли метод Эрлиха, но его дополняют еще другой пробой деятельности антидифтеритных серумов, приближающейся к прежнему способу Беринга. Морским свинкам впрыскивают под кожу различные дозы серума, силу которого хотят определить. 24 часа после этого им прививают живых дифтеритных бацилл, убивающих свидетеля через 30 часов. Таким образом, определяют предохранительную способность серумов по отношению к весу животного.

Так, говоря, что серум деятелен в 0,0001 доле, имеется в виду, что он предохраняет от дифтерита в дозе, равной 0,00001 веса привитой свинки.

Вначале думали, что измеренная таким образом предохранительная способность сравнима с антитоксической способностью, определенной по методу Эрлиха. Но так как определения, полученные каждым из этих двух способов, часто значительно отличались друг от друга, то в Пастеровском институте к серумам, употребляемым в практике, стали применять одновременно оба метода.

Это привело к следующему выводу, изложенному Ру¹ в отчете, сообщенном в 1902 г. на Международном гигиеническом конгрессе в Париже. Серум, имеющий очень сильную предохранительную способность против живых дифтеритных бацилл, может быть только слабо антитоксичным и наобо-

¹ Comptes-rendus du X Congrès International d'hygiène et de démographie, Paris, 1902.

рот. Результат этот объясняется тем, что антидифтеритные серумы — жидкости очень сложного состава, с различными свойствами, весьма изменчивыми и затемняющими друг друга.

Мадридский международный конгресс 1898 г. назначил особую комиссию для установления одного общего способа измерения серумов во всех странах. Но вопрос этот не был еще решен к Парижскому конгрессу 1900 г. Хотя между представителями различных способов и произошел обмен мыслей, тем не менее при применении ими общего способа результаты, полученные разными исследователями в разных местностях, оказались настолько различными, что не позволили притти к соглашению. Очевидно, вопрос этот очень сложен. Серумы пробуются на живых существах, далеко не представляющих постоянства химических реактивов. Очень может быть, что условия жизни и породы одних и тех же видов животных в различных странах уже сами по себе могут обуславливать разницу полученных результатов.

Во всяком случае, объединение измерений серумов до сих пор не удалось и нельзя предвидеть, когда получатся лучшие результаты.

Из всего этого можно вывести, что стремление достигнуть слишком большой точности в определении силы серумов было преувеличено. Надо стремиться к достижению насколько возможно хороших результатов в применении антидифтеритного серума, а для этого надо впрыскивать скорее более сильные дозы, чем все те, которые устанавливаются какими бы то ни было способами измерения. Этому правилу и стараются елико возможно следовать в Пастеровском институте.

Что же касается вакцинирования здоровых, но особенно подвергающихся заразе людей, то вопрос этот решен в положительном смысле.

С первых же попыток лечения дифтерита специфическим серумом выяснилась и необходимость предохранять детей, находящихся в соприкосновении с больными. Им впрыскивали для этого маленькие дозы серума. Первые результаты, сообщенные Ру на Международном конгрессе

Будапешта в 1894 г., были очень поощрительны. Поэтому старались, насколько возможно более, распространять вакцинирование антидифтеритным серумом. Уже в 1895 г. были собраны довольно значительные данные, так что многие исследователи, из которых назовем Тордэ¹ в Будапеште, Курта² в Бремене и Рубенса³ в Гелзенкирхене, могли представить многочисленные и благоприятные статистические сведения. Но несколько позже смертный случай в семье очень известного берлинского врача Лангерганца⁴ возбудил жестокую полемику и настоящую кампанию против антидифтеритной сыворотки. Сын Лангерганца, двухлетний вполне здоровый ребенок, был привит маленькой дозой (1,2 см³) серума, после чего вскоре умер (через 1/4 часа приблизительно) с признаками удушения. Вскрытие, произведенное Штрассеманом⁵, показало, что смерть наступила вследствие удушения, вызванного тем, что пищевые частицы попали в дыхательное горло во время рвоты. Исследование серума, употребленного для прививки, не обнаружило ни токсичности, ни загрязнения микробами. Тем не менее продолжали настаивать на том, что ребенок умер от серума и что употребление его в человеческой практике весьма опасно. Присоединяясь к возбужденным толкам, Готштейн⁶ опубликовал целый обвинительный акт против прививок антидифтеритного серума. Из литературы всего земного шара ему удалось набрать 4 смертных случая, наступивших через некоторое время после прививки здоровым детям антидифтеритного серума. Достаточно прочесть описание этих случаев, чтобы убедиться, что они никоим образом не зависят от серума. Смертельный исход их гораздо скорее объясняется действием стрептококка.

Слабость этого обвинительного акта значительно способствовала успокоению умов. В сентябре того же 1896 г.

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1895, стр. 408.

² Ibidem, стр. 426, 443, 464.

³ Ibidem, стр. 758.

⁴ Berliner klinische Wochenschrift, 1896, стр. 602.

⁵ Ibidem, 1896, стр. 516.

⁶ Therapeutische Monatsschrift, 1896.

Френкель¹ представил в публичном заседании собрания Немецкого гигиенического общества вполне благоприятный предварительный обзор предохранительных прививок против дифтерита.

«Из всех собранных данных вытекает, что почти невозможно сомневаться в действительности иммунизирующего действия антидифтеритного серума. Мы можем, следовательно, с уверенностью утверждать, что находимся на хорошем пути, который приведет нас к важным и существенным результатам». Этот столь благоприятный отзыв отчасти обязан пробным прививкам, произведенным в клинике Гейбнера в Берлине².

Сначала довольствовались предохранять одних больных, находящихся в непосредственном соседстве с дифтеритными детьми. Но, благодаря полученным результатам, решили (с января 1896 г.) прививать всех детей, поступающих в эту клинику. В течение первого периода еще произошло несколько случаев заражения дифтеритом в самой больнице. Но с тех пор, как ввели систематические и общие прививки, эти случаи совершенно прекратились.

Иммунитет у детей продолжался в течение 3, 4 недель. После этого промежутка времени некоторые заболели дифтеритом. Но стоило возобновить прививки, чтобы прекратить все случаи дифтерита в палате Гейбнера. Подобные же определенные и благоприятные результаты были получены в детском скарлатинном отделении.

Впрыскивали различные количества серума, но большей частью 1 см³, заключающий от 200 до 250 I. E. (иммунизирующих единиц Эрлиха). Серум был всегда безвреден, исключая случаи, когда вызывал более или менее распространенную крапивную сыпь. Последняя наблюдалась 20 раз на 460 прививок, что составляет 4,34%. Количество впрыснутого серума не находилось в соотношении с этим осложнением. Цифры, сообщенные Лёром, показывают,

¹ Deutsche Vierteljahrschrift für öffentliche Gesundheitspflege, 1897, т. XXIX, Н. I.

² Отчет Лёра, Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1896, т. XLIII, стр. 67.

что самые большие дозы серума вызывали сыпь не чаще минимальных; так, из 117 случаев прививки всего по 1 см³ в 5 случаях наблюдалась сыпь, что составляет 4,27%. Итак, надежда уменьшить число этих случаев уменьшением количества впрыснутого серума не осуществилась. Факт этот подтверждает сказанное относительно преувеличений в точности измерения серумов.

Если бы было установлено, что малые количества их, богатые антитоксинами, реже вызывают крапивную сыпь, чем большие дозы, было бы, конечно, очень важно употреблять для прививок серумы, заключающие большое количество иммунизирующих единиц. Может быть, даже сыворотки с сильной антимикробной и более слабой антитоксичной способностью были бы полезнее для предохранительных прививок. Это могли бы выяснить одни только новые исследования в этом направлении.

В 1896 г. антидифтеритные прививки были прекращены в палате Гейбнера, но новая вспышка дифтерита принудила возобновить их в 1897 г.¹ Было привито 500 детей, 200 иммунизирующих единиц каждому. За этим не последовало ни одного случая дифтерита, а сыпи были редки и слабы.

На Казанском конгрессе русских врачей 1896 г. Висотский сообщил результаты 2185 прививок, давших 1,3% заболевания, т. е. очень слабую цифру. Хорошо известный детский врач Раухфус², приводя эти цифры, собрал несколько других благоприятных данных относительно предохранительных прививок антидифтеритным серумом. По сведениям Успенского³, в Воронежской губернии на 738 прививок было всего 2,2% дифтеритных случаев. Этот результат также весьма благоприятен, особенно ввиду значительной распространенности дифтерита в этой местности. В Подольской губернии в 1895 г. на 537 привитых детей

¹ S l a w y k, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1898, стр. 35.

² Успехи в применении антидифтеритного серума, С. Петербург, стр. 105.

³ Врач, 1900, стр. 1178.

было всего 4 дифтеритных случая, т. е. 0,74% смертности. Повидимому, менее хорошие результаты представляет Херсонская губерния¹, один из наиболее сильных дифтеритных очагов южной России. На 453 предохраненных детей тоже заболело 21 (т. е. 4,6%) и из них умерло 5. Но ближайшее изучение этой статистики показывает, что полученные результаты далеко не неблагоприятны. Предохранительные прививки делались всего по одному разу, в довольно слабых дозах. Тем не менее многие случаи дифтерита развились только через долгое время, до 9 месяцев после прививки. Известно же, что последние, несмотря на свою действительность, иммунизируют на короткое время, не более нескольких недель. Из 5 же смертных случаев 4 наступили через 2, 4½, 6 и 9½ месяцев после предохранительных прививок. Поэтому их невозможно признать говорящими против действительности серума. Только пятый случай наступил вскоре (15 дней) после прививки; но в нем было привито всего 150 иммунизирующих единиц.

Подробное изучение других примеров антидифтеритных прививок в Херсонской губернии приводит к наилучшим результатам. Так, на 90 детей, привитых Векером² в Елизаветградском уезде, ни один не заразился дифтеритом. Это тем более замечательно, что «во время прививок в тех же семьях было 14 случаев дифтерита и, следовательно, подверженность заражению была значительна».

Все увеличивающееся распространение антидифтеритного серума как лечебного средства привело также и к более значительному употреблению его как предохранительной меры. Так, в тех странах, где дифтерит эндемичен, делают в больших размерах предохранительные прививки. Таким примером служит Россия, представляющая один из самых больших очагов дифтерита.

Недавно по поводу вспышки сильной эпидемии дифтерита в Париже вновь был поднят вопрос об антидифтеритных прививках. Он подробно разбирался в Обществе боль-

¹ Медицинская хроника Херсонской губернии, 1896 г., № 5, стр. 160.

² Ibidem, 1896, № 19, стр. 743.

ничных и детских врачей. В у а з е н и Г и н о н¹ сообщили историю больничной эпидемии в детской палате идиотов в Сальпетриере. «Серотерапия дала в этом случае необыкновенно благоприятные результаты и оказалась вполне безвредной». Детям свыше 10 лет прививали по 10 см³ серума, а ниже этого возраста — по 6 см³.

Эта мера привела к замедлению и прекращению эпидемии. Иммуитет после одной прививки длился в течение 2—3 недель и редкие случаи дифтерита между привитыми были очень слабы. Высыпи и другие осложнения после прививок были совершенно незначительны, так что предохранительные прививки вполне оправдали свое назначение. Между присутствующими врачами несколько высказались против прививок и даже еще раз был упомянут случай ребенка Л а н г е р г а н ц а, несомненно умершего не от серума. Конечно, в семьях, где надзор за детьми очень строг и где против дифтерита сразу могут быть приняты меры, можно обойтись без предварительных предохранительных прививок. Но эти благоприятные условия редко осуществимы в практике, и потому очень полезно помощью серума помешать развитию болезни.

Н е т т е р² сообщил Обществу детских врачей отчет 32 484 случаев профилактических прививок антидифтеритного серума. Из них в 192 случаях тем не менее последовало заболевание, что составляет 6%. Но сюда были причислены все случаи заболевания до 30 дней после прививки. Между тем иммунитет часто бывает менее продолжительным и более или менее прекращается уже за 20, а иногда 15 дней после прививки. Сам Н е т т е р широко применяет антидифтеритные прививки. Он обыкновенно предлагает родителям или сразу сделать их, или прибегнуть предварительно к бактериологическому исследованию горла еще не заболевших детей. Первый способ предпочтителен. По последним

¹ Bulletins et memoires de la Société des hôpitaux de Paris, 1901, 55.

² Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris, 1901, Mai, Juin. Н е т т е р собрал большое число наблюдений, взятых из европейской и американской медицинской литературы, и присоединил свои личные наблюдения.

Все эти данные говорят в пользу прививок антидифтеритным серумом.

данным, любезно сообщенным мне Неттером, на 152 ребенка (распределенных в 50 семьях), из которых 99 были предварительно вакцинированы, ни один не заболел. В то же время в 39 других семьях, где дети не были привиты, произошло 52 заболевания с 10 смертельными исходами.

Многие парижские практикующие врачи точно так же высказались за прививки серумом. Разбор этого вопроса в заседании 11 июня 1901 г. Педиатрического общества закончился выражением следующего мнения: «Педиатрическое общество утверждает, что предохранительные прививки не представляют никакой серьезной опасности и вызывают значительную невосприимчивость, длящуюся несколько недель. Поэтому оно советует прибегать к этим прививкам во всех случаях скопления детей и в семьях, где не может быть применен научный надзор».

Громадное количество накопленного по этому вопросу материала доказывает несомненную пользу прививок антидифтеритного серума.

Общий обзор результатов, достигнутых прививками в 12 вышеизложенных болезнях человека и животных, не имеет претензии служить читателю подробным руководством к профилактической практике.

Мы хотели только собрать в одной главе главные данные относительно этого важного вопроса, для того, чтобы отметить достигнутый прогресс, и в то же время показать, что научное исследование иммунитета тесно связано с практическим применением. Очевидно, что конечная цель еще не достигнута. Существует еще большое число заразных болезней, к которым прививки не применимы.

Тем не менее несомненно, что для дальнейшего изучения пока еще не разрешенных задач надо следовать по пути, уже приведшему к стольким важным и полезным результатам.

ГЛАВА XVI

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК НАШИХ ЗНАНИЙ ОБ ИММУНИТЕТЕ

Способы предохранения против змеиного яда и против воспаления легких рогатого скота у диких народов. — Вариолизация и оспопрививание. — Открытие ослабления вирусов и прививок ослабленными микробами. — Теория истощения среды как причины приобретенной невосприимчивости. — Теория веществ, мешающих размножению микробов в невосприимчивом организме. — Теория локализации невосприимчивости. — Теория приспособления клеток предохраненного организма. Наблюдения присутствия микробов в белых кровяных шариках. — История фагоцитоза и теория фагоцитов. Многочисленные нападения на эту теорию. — Теория бактерицидного свойства жидкостей. — Теория антитоксической способности жидкостей. — Внеклеточное разрушение микробов. Аналогия между бактериолизом и гемолизом. — Теория боковых цепей. — Успехи фагоцитарной теории. — Попытка согласить ее с гуморальной теорией. — Современное положение вопроса невосприимчивости.

Так как предохранение против болезней есть один из наиболее важных вопросов, занимающих человечество, то совершенно естественно, что ему с отдаленных времен было посвящено величайшее внимание. Поэтому мы видим, что, начиная от примитивных народов, простолюдыя, врачей, законодателей и кончая самыми утонченными учеными, — все принимают участие в разрешении вопроса невосприимчивости против отравлений и заражений.

Первые источники этого вопроса так отдаленны, что история никогда не сможет открыть их. Громадное общее распространение нескольких способов предохранения человека и скота от некоторых болезней вполне доказывает давность их.

Частое присутствие ядовитых змей во многих странах вселяло ужас к этим животным, а последний привел к изысканию способов борьбы против отравления, вызванного их укусом. И действительно, оказывается, что много первобытных народов употребляют различные способы предохранения организма против действия змеиного яда. Португальский полковник Серпа - Пинто¹ рассказывает в письме, адресованном Аббади, тот способ, посредством которого он был предохранен ватуасами — туземцами Восточного Африканского побережья. Эти дикари выжимают змеиный яд и приготавливают из него помощью растительных веществ клейкое бурое тесто, которое они вводят в надрезы, сделанные в коже. Операция эта очень болезненна и вызывает опухоль, длящуюся в течение целой недели.

Ватуасы утверждают, что способ этот устанавливает верный иммунитет против змеиного яда. Серпа - Пинто никогда не был укушен змеей, но вскоре после своей прививки он был безнаказанно ужален скорпионом на Сешельских островах. Результат этот подтверждает уверения ватуасов, так как установлено, что прививки против змеиного яда также действительны и против укуса скорпионов. Через десять лет Серпа - Пинто был ужален другим скорпионом и так сильно заболел, что в течение восьми дней думал, что умрет или по крайней мере лишится руки. Это показывает, что он не обладал естественной невосприимчивостью. Безобидность первого укуса, следовательно, зависела от прививки, действие которой совершенно исчезло через десять лет.

Другой способ предохранения первобытных народов относится к повальному воспалению легких рогатого скота. Рошбрюн² указывает на то, что у мавров и пулов Сенегамбии существует «привычка, происхождение которой теряется во мраке времен» и которая состоит в прививке своим стадам рогатого скота вируса повального воспаления легких. «В легкое быка, погибшего от этой болезни, погружают кончик ножа первобытной формы или же кинжала; затем де-

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1896, т. CXXII, стр. 441.

² Ibidem, 1885, стр. 659.

лают надрез подносовой области, позволяющий вирусу проникнуть под кожу здоровых животных. Опыт показал выгоду этого способа предохранения».

В Европе предохранение рогатого скота вирусом повального воспаления легких известно, конечно, более века тому назад. Действительно, в статье, напечатанной в 1773 г. в Берне¹, речь идет о предохранении рогатого скота как о средстве помешать распространению болезни в Англии и Голландии, болезни, против которой все лекарства оказались недействительными.

Прививки оспенного вируса здоровым людям относятся к той же категории, как и прививки вируса повального воспаления легких здоровому рогатому скоту, и также представляют очень распространенный и давний способ. Китайцы² утверждают, что способ предохранения против оспы известен им с начала XI века. У них, так же и у сиамцев, вводят оспенные струпы в ноздри. В Персии вариолизация практикуется хирургами и служащими в банях; они вводят порошок из оспенных струпов в ссадины кожи. Ашанти прививают оспенный вирус в семи местах, на руках и на ногах. По рассказу Тимони, греческого врача, практиковавшего в Константинополе в первой половине XVIII века, черкесы и грузины, желая сохранить красоту своих дочерей, укалывали их в различные места кожи иглами, смоченными в оспенном вирусе. Всем известно, что леди Монтэгю в ту же эпоху, в 1721 г., привезла в Европу, именно из Константинополя, «греческий способ». Он заключался в прививке содержимого оспенной пустулы с целью вызвать легкую форму оспы, которая предохраняла бы привитых особ от тяжелой формы. Этот способ очень сильно распространился в Европе в течение второй половины XVIII века; но так как он представлял серьезные неудобства, то пытались устранять их различными лекарствами. Последние, однако, оказались совершенно недействительными, и потому воз-

¹ Статья эта была перепечатана в «Recueil de médecine vétérinaire», 1886, стр. 624.

² Barthels, Die Medizin der Naturvölker, Leipzig, 1883, стр. 1289; Page I, Einführung in die Geschichte der Medizin, Berlin, 1898, стр. 313.

никала потребность заменить вариолизацию другим, более безобидным способом.

Утверждают¹, что в Белуджистане с незапамятных времен был распространен обычай заставлять детей, пораненных в руки, доить коров, больных коровьей оспой (cow-rox). Это доставляло детям невосприимчивость к оспе. Несомненно, что понятие о предохранительной способности коровьей оспы было распространено среди скотоводов и молочных хозяев некоторых областей Европы, а именно в Англии, во Франции и в Германии. Утверждают, что в своей родине, в Глучестершайре, Эдуард Дженнер научился от крестьян тому, что соприкосновение с коровьей оспой предохраняет против оспы. Будучи очень умным и образованным, он взялся проверить это мнение экспериментальным методом. Показав многочисленными опытами, что прививка оспенного вируса особам, вакцинированным коровьей оспой (cow-rox), оставалась без последствий, он стал великим распространителем нового способа. Он разрабатывал этот вопрос в течение 20 лет и решился напечатать свои исследования (в 1795 г.), только вполне удостоверившись в большой полезности предохранительных прививок коровьей оспой. Открытие Дженнера вызвало сначала сильные возражения, но вскоре способ его был проверен во Франции и в нескольких других странах и не замедлил стать общераспространенным.

Когда Пастер стал изучать заразные болезни в их связи с микробами, ему тотчас пришла мысль воспользоваться открытием этих болезнетворных существ для борьбы с инфекциями. Он изучил работу Дженнера, для того чтобы вывести из нее какие-нибудь указания, способные навести его на правильный путь. Он дал своим сотрудникам выполнить целый ряд опытов с целью предохранить организм от заразных микробов. Во время этой трудной и оригинальной работы случайность облегчила его задачу. Вернувшись после каникул в 1878 г., Пастер² и его сотрудники Руи Шамберлан хотели возобновить свои опыты относи-

¹ Haeser, Geschichte der Medizin, т. II, стр. 1075.

² Vallery-Radot, La vie de Pasteur, Paris, 1900, стр. 427.

тельно куриной холеры и нашли, к своему великому удивлению, что микроб этой болезни, обыкновенно столь губительный, оказался безвредным. Куры, привитые дозами, гораздо большими, чем смертельные, оставались совершенно невредимыми. Подготовленный своими прежними сведениями и постоянными размышлениями относительно предохранения от заразных болезней, Пастер сразу угадал все значение неудачи прививок старых культур и тотчас предпринял точные опыты относительно предохранительной роли этих микробов, ставших безвредными. Исследования его привели к открытию двух великих основных начал: во-первых, ослабления вирусов и, во-вторых, предохранительной способности ослабленных микробов. Пастер¹ в нескольких мемуарах устанавливает эти законы с большой точностью, представляя все необходимые сведения для проверки его главных выводов. Во Франции это великое открытие было тотчас принято некоторыми учеными, между тем как другие нашли возможным обнаружить скептицизм. Но за границей возникла очень сильная оппозиция, исходящая из самых авторитетных источников. Не хотели признать ни возможности ослабления вирусов, ни возможности предохранять ими животных. Возражали, что сибиреязвенную бактеридию можно очень долго культивировать на различных средах, на картофеле, например, без того, чтобы она сколько-нибудь потеряла свое патогенное действие. Итак, в действительности не существует ослабления вирусов. Белые крысы, выдержавшие одну или несколько прививок сибиреязвенной палочки, могут умереть от последующей прививки того же микроба. Итак, не существует приобретенной невосприимчивости и т. д. Законы, открытые Пастером, представляют такое большое значение со всех точек зрения, что были сделаны очень многочисленные работы для проверки их точности, и борьба была непродолжительна. Через несколько лет стало общепринятым, что ослабление вирусов, точно так же, как и вакцинация ослабленными микробами, — действительные

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880, т. XC, стр. 939, 952, 1030; т. XCI, стр. 571, 673.

факты, которых отныне никоим образом нельзя больше опровергнуть и которые должны перейти в область окончательно установленных истин.

Затем стали распространять новые завоевания науки и на другие заразные болезни. Пастер, Шамберлан и Ру выработали метод предохранения животных против сибирской язвы и бешенства; Пастер и Тюллье распространили эти исследования на свиную краснуху. С нескольких других сторон также стали искать предохранительные вакцины: Туссен пытался, иногда успешно, предохранять животных против сибирской язвы при помощи сибиреязвенной нагретой крови. Арлуэну, Корнэвэну и Тома удалось предохранять рогатый скот против симптоматического карбункула. Лёффлер первый в Германии показал, что кролики, перенесшие болезнь, вызванную палочкой мышинной септицемии, приобретают невосприимчивость против этого микроба. Нечего приводить большего числа примеров, так они многочисленны и все согласны между собой.

После первых шагов на этом новом пути Пастер и его сотрудники принялись применять приобретенные данные к приготовлению вакцин, способных дать практические результаты. Плодом этих попыток служат две вакцины против сибирской язвы и две вакцины против свиной краснухи. Опять возникли многочисленные возражения против этих открытий. Овцы, которым прививают громадные количества бактеридий, могут умереть от сибирской язвы, несмотря на обе пастеровские вакцины. Отсюда хотели заключить, что эти вакцины не должны употребляться в практике для предохранения овец от сибирской язвы. Результаты опытов, произведенных в больших размерах, в нескольких пунктах земного шара, доказали неточность возражений, так что и этот вопрос может считаться окончательно решенным.

Такое количество работ, соответствующих самым насущным потребностям, не благоприятствовало исследованиям механизма этой невосприимчивости, открытой таким неожиданным образом. Несмотря на это, Пастер старался разрешить эту задачу, насколько ему позволяли условия, при которых он производил свои исследования. Он предположил,

что приобретенная невосприимчивость вытекает из невозможности для патогенного микроба расти в среде, в которой он развивался раньше. Вызывает ли микроб куриной холеры хотя и серьезную, но не смертельную болезнь, производит ли ослабленный микроб простое мимолетное заболевание, в обоих случаях он живет в жидкостях и тканях животного. Жизнь его возможна вследствие поглощения известных питательных веществ. Будучи поглощенными, вещества эти не так скоро возобновляются, и, следовательно, вакцинированный организм становится неспособным вторично или в третий раз питать микробов. Для того чтобы подтвердить это умозаключение точными фактами, П а с т е р сделал опыты относительно условий развития микроба куриной холеры *in vitro*. Он профильтровал бульон, в котором микроб этот обильно развивался в течение нескольких дней, и посеял в этой жидкости, ставшей светлой и прозрачной, новых микробов того же вида. Последние больше не росли, и жидкость оставалась такой же прозрачной, как и прежде. Это отсутствие развития объяснялось или нахождением в жидкости некоторых выделенных веществ, оставшихся после первой культуры, или же отсутствием каких-нибудь веществ, необходимых для питания микроба. П а с т е р устраняет первую гипотезу опытом, доказывающим, что стоит прибавить к профильтрованной жидкости немного нового питательного вещества, для того чтобы микроб снова обильно развивался. Итак, иммунитет предохраненных или самостоятельно выздоровевших животных обязан отсутствию каких-то элементов, необходимых для жизни микроба.

Вот как выражается П а с т е р¹ по этому поводу: «Мускул, бывший очень больным, даже после своего возобновления и выздоровления становится в некотором роде неспособным служить для культуры микроба, как будто бы последний прежним своим ростом устранил в мускуле какое-то начало, не возобновляющееся жизнью, и отсутствие которого мешает развитию микроба. Это объяснение, к которому в настоящее время нас приводят самые очевидные факты,

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880, т. XC, стр. 247.

несомненно, станет общеприложимым ко всем заразным болезням».

Объяснение это показалось очень правдоподобным нескольким ученым, между которыми назову Шовб¹, известного своими существенными работами о вирусах. «По всей вероятности, — говорит он, — привлекательная теория эта, основанная на одних из самых интересных опытов, сделанных со свойственной Пастеру точностью и доказательностью, приложима к большинству случаев иммунитета, приобретенного посредством предохранительных прививок». Шовб думает, однако, что теория эта не может объяснить естественного иммунитета, особенно в случае алжирских овец, относительно сибирской язвы — пример, изученный им в несколько приемов. Когда он прививал этим животным большие дозы бактеридий, не переходящие за известные пределы, то овцы очень хорошо выдерживали их; но огромные дозы почти всегда побеждали естественную невосприимчивость алжирских овец и вызывали у них смертельную сибирскую язву. Шовб предполагает, что факт этот объясняется всего лучше присутствием мешающего вещества в кровяной жидкости, действие которого истощается, когда оно должно распределиться на большое количество бактеридий.

Пастер², однако, не разделяет этого мнения; он возражает, что естественная невосприимчивость, очевидно, может обойтись без этого мешающего вещества, так как куры, обнаруживающие такое сильное сопротивление против сибирской язвы, заболевают тем не менее, когда понижают температуру их тела. И действительно, нельзя же допустить, чтобы мешающее вещество это исчезало бы под влиянием холода.

Полемика эта, возникшая с самого появления теорий иммунитета, уже показывает нам, что задача с самого начала представлялась весьма сложной и что для того, чтобы приступить к ней с достаточной основательностью,

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880, т. XC, стр. 1526.

² Ibidem, 1880, т. XCI, стр. 536.

надо было по возможности подробно и глубоко изучить явления, сопровождающие сопротивление организма относительно патогенных микробов. Поэтому Шовб¹ не замедлил предпринять опыты относительно судьбы бактеридий, впрыснутых в кровеносные сосуды алжирских овец. Он нашел, что микробы эти исчезают из крови уже через несколько часов, но скопляются в легких, в селезенке и в некоторых других внутренностях. В последних они становятся неспособными размножаться и у невосприимчивых особей немедленно вполне исчезают, будучи стесненными мешающими веществами кровяной жидкости.

Обе бегло очерченные нами теории имеют ту общую точку соприкосновения, что относят естественный или приобретенный иммунитет на счет гуморальных и совершенно пассивных свойств. По одной из них развитию патогенных микробов мешает оскудение жидкостей организма, по другой же, наоборот, это зависит от присутствия некоего бактериального яда. Для установления своей теории на экспериментальном основании Пастер приводит пример своих попыток в средах, истощенных предварительным ростом того же микроба, устраняя, так сказать, активное влияние организма. Правда, что для объяснения естественной невосприимчивости он прибегает к роли «конституции» и «жизненной сопротивляемости» в смысле, употребленном уже Нэгели, т. е. в смысле конкуренции между паразитами и клетками организма из-за кислорода и питательных веществ. В связи с этой точкой зрения один из учеников Нэгели Ганс Бухнер² попробовал точнее дать себе отчет об условиях, в которых устанавливается приобретенная невосприимчивость к заразным болезням. В нескольких статьях он развил теорию, сводящуюся к свойству организма усиливать местную сопротивляемость органов помощью воспалительной реакции. Исходная точка этой теории местной невосприимчивости заключается в том, что каждый пато-

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880, т. XC, стр. 680.

² Die Naegelzische Theorie der Infectiouskrankheiten, Leipzig, 1877.
Eine neue Theorie über Erzielung von Immunität, München, 1883.

генный микроб только тогда способен обнаружить свое патогенное влияние, когда попадает в тот именно орган, в котором он способен удержаться и жить.

Так, пнеймококк с этой точки зрения может существовать только в легком, холерный вибрион — только в кишках и т. д. Каждый раз, что патогенный микроб локализуется в благоприятном ему органе, наступает воспалительная реакция, в результате которой получается усиление живых элементов данного органа. Бухнер, следовательно, смотрит на воспаление как на полезную реакцию, действующую не прямо на болезнетворное начало, но посредством специфических клеток органов. Эта теория иммунитета привела Бухнера к предложению лечить микробные болезни мышьяком, так как последний более всех других лечебных средств способен вызвать самую сильную воспалительную реакцию.

Другой немецкий ученый Гравец¹ также предложил теорию приобретенного иммунитета, по которой первый приступ заразной болезни вызывает «приспособление клеток энергично ассимилировать грибки». Это усиленное приспособление передается потомкам клеток, которые приобрели его, и вот почему невосприимчивость может длиться месяцы и даже годы. Гравец пытался обосновать свой взгляд на опытах относительно невосприимчивости, приобретенной к плесневке, но Леффлер² вскоре доказал неосновательность этой точки зрения и отсутствие в действительности допущенной Гравцом невосприимчивости.

Итак, видно, что все бегло приведенные нами теории отличаются туманностью и неопределенностью. Это и вполне понятно ввиду очень несовершенных знаний тех явлений, которые имеют место в невосприимчивости. Очевидно, что для того, чтобы отдать себе удовлетворительный отчет в механизме сопротивления организма против патогенных микробов, следовало познакомиться с изменениями, претерпеваемыми органами и тканями во время приобретения не-

¹ Virchow's Archiv, 1887, т. LXXXIV, стр. 87.

² Mitteilungen a. d. k. Gesundheitsamte, 1881, т. I, стр. 134.

восприимчивости, а также узнать, что происходит с микробами в невосприимчивом организме.

Как мы видели, Шово установил, что бактеридии, впрыснутые в сосуды алжирских овец, исчезали в их организме, но он ничего не мог сказать относительно способа, посредством которого это происходит в природе. Бухнер допускал усиление сопротивляемости воспаленных органов, но он никак не мог определить те явления, которые происходят во время воспаления в тканях, наводненных патогенными микробами.

Независимо от этих теоретических или, скорее, умозаключительных взглядов на иммунитет в научном багаже накопилось довольно много определенных данных об отношении некоторых патогенных микробов к органам и тканям чувствительных или невосприимчивых животных. Когда, вследствие исследований Давэна и Обермейера, внимание патологов, а именно тех, которые занимались патологической гистологией, было обращено на роль микробов в заразных болезнях, то стали очень тщательно изучать эти организмы на разрезах органов людей, умерших от различных болезней. В различных органах особ, умерших от дифтерита, родильной горячки и разных пиемий, находили преимущественно скопления кокков. В течение этих исследований довольно часто указывали на присутствие микробов внутри белых кровяных шариков, гноя и других болезненных продуктов. Из ученых, впервые сделавших эти наблюдения, я должен указать на Гайема¹ во Франции и на Бирх-Гиршфельда², Клебса, Риндфлейша, фон Реклингаузена и Вальдейера в Германии. Клебс³ упоминает о присутствии микробов при болезнях, сопровождаемых ранами, внутри белых кровяных шариков, обладающих амебоидными движениями. Он приписывает этим клеткам главную роль в перенесении микробов в лимфатическую

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1870, стр. 115; Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, 1871, стр. 291.

² Резюме в Schmidt's Jahrbücher der gesamten Medizin, 1872, т. CLX, стр. 97.

³ Pathologische Anatomie der Schusswunden, 1872.

ткань. Вальдейер¹ приводит случай родильной горячки, при котором гнойные клетки брюшной полости были переполнены бактериями.

Подобные же наблюдения были нередки. Они привели к тому общему выводу, что микробы встречают благоприятные условия внутри лейкоцитов, могущих способствовать их распространению в организме.

Мнение это стало таким общепринятым, что когда Кох² открыл у лягушек, привитых сибиреязвенными бактериями, круглые клетки, наполненные многочисленными микробами, — он, не колеблясь, заключил, что палочки эти находят благоприятную среду в содержимом этих элементов. Однако лягушка при обыкновенных условиях невосприимчива к сибирской язве.

Между тем уже в 1874 г. Панум³ высказал мысль, правда, еще неопределенную, что лейкоциты могли бы служить для разрушения микробов. В его статье о гнойном яде мы находим следующее соображение: «Мне кажется, что интересное сообщение Бирх-Гиршфельда дает указание для разрешения вопроса, каким образом и куда могут исчезать обыкновенные гнойные бактерии. По этому наблюдателю, микрококки, введенные в кровообращение, попадают в лимфатические железы и в селезенку после того, как они в большинстве случаев внедрились в кровяные шарики. Тот факт, что обыкновенные гнойные палочки действительно умирают в организме, доказан не только тем, что они остаются недействительными после того, как острый приступ гнойного отравления благополучно прошел, но также и основательными наблюдениями Эберта относительно безвредности прививки обыкновенных бактерий в роговую оболочку». Строки эти заключают указание на то, что кровяные шарики (речь, несомненно, идет о лейкоцитах) поглощают бактерий, введенных в кровообращение, и уничтожают их.

¹ Archiv für Gynäkologie, 1872, т. III, стр. 293.

² Cohn's Beiträge zur Biologie der Pflanzen, 1876, т. II, стр. 300.

³ Virchow's Archiv, 1874, т. LX, стр. 347.

Несколько лет позднее (в 1877 г.) Гравниц¹ заметил по поводу своих исследований паразита плесневки, что грибки, введенные в кровь млекопитающих, захватываются белыми кровяными шариками и таким образом «устраняются от соприкосновения с усваиваемой жидкостью». Гауле², который, как известно, старался показать, что *Drepanidium* в крови лягушек — не что иное, как осколки клеточных ядер, превращенные в «червячки», описал разрушение этих существ в амебоидных клетках селезенки. «Мне случилось однажды наблюдать, — говорит он, — амебоидную клетку селезенки лягушки, которая в короткое время поглотила три «червячка» и затем удалилась, не оставляя никаких следов на месте своего нахождения. Следя за ее движениями, я сначала мог рассмотреть в ее содержимом сильно преломляющее тело «червячка». Но последний стал бледнеть и через полчаса совершенно рассосался». Несомненно, что «червячки» эти не что иное, как паразиты (*Drepanidium*), не имеющие ничего общего с ядром клеток лягушки. Поглощение их, за которым следует разрушение, было, следовательно, актом защиты организма и обнаружено амебоидными клетками селезеночной пульпы.

В том же 1881 г., когда появилось это наблюдение Гауле, ассистент по хирургии Розер³ напечатал в Марбурге брошюрку о низших животных. В ней главным образом идет речь о возможности культивировать некоторые одноклеточные организмы в моче и молоке и о приучении их к соляным растворам. В конце одного из параграфов Розер излагает свое мнение об иммунитете, несколько не развив этого вопроса в своей брошюре. Вот каким образом он выражается: «Невосприимчивость вполне здоровых животных и растений основана, по моему мнению, во-первых, на относительном содержании солей в их жидкостях и, во-вторых, на свойстве их амебоидных клеток поглощать внедряющегося врага» (стр. 18). Так как положения эти вовсе не были

¹ Virchow's Archiv, т. LXX, стр. 546, т. LXXXIV, стр. 87.

² Archiv für Physiologie, 1881, стр. 308, табл. V.

³ Beiträge zur Biologie niederster Organismen, Marburg, 1881.

развиты и были высказаны среди разных других умозаключений, то неудивительно, что вышеприведенные строки, так же как и вся брошюра Розера, не обратили на себя внимания ни зоологов, ни медиков. О ней даже не было упомянуто ни в одном из периодических журналов по обеим этим наукам (*Schmidt's Jahrbücher* и *Zoologischer Jahresbericht* Неаполитанской зоологической станции). Повидимому, не только другие биологи и медики, но и сам Розер не придавал большого значения своим соображениям. Я вывожу это заключение из того, что пять лет спустя после появления первой своей брошюры он напечатал вторую о воспалении и выздоровлении¹, в которой он не применяет своей теории невосприимчивости к объяснению этих явлений. Эта новая брошюра носит еще более умозаключительный характер, чем первая, и, вместо того чтобы попытаться установить связь между противозаразной ролью лейкоцитов и их миграцией во время воспаления, Розер настаивает на основной независимости этого явления с излечением. По его мнению, на воспаление, сопровождаемое диapedезом, вовсе не следует смотреть как на благоприятную реакцию организма, но как на болезненное проявление. Лихорадочное состояние, наблюдаемое при этих условиях, должно быть, по крайней мере отчасти, отнесено на счет производства тепла заразными микробами.

Я должен признаться, что брошюры Розера оставались мне неизвестными в течение многих лет и только в 1889 г. я узнал о них из 4-го издания работы Гюппе² о бактериологических методах, в котором он упоминает о них. Я пришел, следовательно, к своим выводам относительно роли амебoidных клеток совершенно независимо от марбургского хирурга и совершенно иным путем, чем он.

В начале моих исследований относительно выздоровления и иммунитета я также не был знаком и с вышеприведенными статьями Панума, Гауле и Гравица.

¹ Roser, Ueber Entzündung u. Heilung, Leipzig, 1886.

² Methoden der Bakterienforschung, 4. Aufl., Wiesbaden, 1889, стр. 10.

Изучая с давних пор вопрос о зачаточных пластах на различных ступенях животного царства, я старался дать себе отчет в их происхождении и в их значении. Роль эктодермы и энтодермы казалась очень ясной. Первая легко могла рассматриваться как кожный покров первобытных многоклеточных животных, а вторая — как их орган пищеварения. Открытие внутриклеточного пищеварения у многих низших животных заставило меня признать это явление свойственным первобытным животным, от которых должны были происходить все известные типы животного царства (понятно, кроме простейших). Всего темнее казалось происхождение и роль мезодермы. Многие эмбриологи в самом деле предполагали, что пласт этот соответствует половым органам первобытных животных, другие смотрели на него как на прототип органов движения. Мои эмбриологические и физиологические исследования губок привели меня к мысли, что мезодерма у гипотетических первобытных животных должна функционировать как скопление пищеварительных клеток, вполне сходных с энтодермическими. Предположение это естественно привлекло мое внимание на свойство мезодермических клеток захватывать инородные тела. Факт этот был давно уже известен; знали, что белые кровяные шарики позвоночных часто содержали различные клетки, а именно красные и другие белые кровяные шарики. Было также известно, что амебондные клетки способны поглощать зерна красящих веществ. Впрыскивая индиго в сосуды Thetys'a, Гекель¹ еще в 1858 г., к удивлению своему, нашел синие зерна индиго внутри амебондных кровяных шариков этого красивого брюхоногого мягкотелого. С тех пор факт этот был подтвержден многочисленными наблюдателями и свойство амебондных клеток содержать посторонние тела было признано общим. Но, несмотря на это, такое явление не считалось чем-либо сходным с пищеварением. Так, сам Гекель² по поводу своих исследований известковых губок настаивал на том, что посторонние тела совершенно пассивным образом попадают внутрь слизистой протоплазмы.

¹ Die Radiolarien, Berlin, 1862.

² Die Kalkschwämme, Berlin, 1872.

Наблюдения, сделанные мной относительно губок и некоторых прозрачных и просто организованных морских животных, убедили меня в том, что присутствие инородных тел в амебоидных клетках мезодермы должно было зависеть от активного поглощения этими элементами и во всех отношениях приближалось к явлениям внутриклеточного пищеварения эпителиальных клеток кишечного канала многих низших животных.

Но, чтобы вполне установить этот факт, мне надо было привести доказательства, основанные на точных опытах. Поэтому во время своего пребывания в Мессине в 1882 и 1883 гг. я принялся за изучение роли амебоидных клеток мезодермы с точки зрения внутриклеточного пищеварения. Мне легко было убедиться в том, что элементы эти захватывают очень разнообразные инородные тела своими живыми отростками и что некоторые из посторонних тел претерпевают настоящее переваривание внутри этих амебоидных клеток. Итак, мое главное положение, т. е. мысль о тесной связи между энтодермой и мезодермой, вполне подтвердилось.

Размышляя об этих фактах, совершенно новых в то время, мне пришла мысль, что пищеварительная функция, столь глубоко укорененная в мезодермических элементах, должна бы играть у животных роль во многих жизненных явлениях. Исходя из этой точки зрения, мне удалось показать, что во время сложных превращений иглокожих, как, например, синапты, амебоидные клетки мезодермы играли роль в атрофиях многочисленных личиночных органов.

Я не получил медицинского образования, но за некоторое время до своего отъезда в Мессину я прослушал чтение учебника общей патологии Конгейма и был поражен изложением фактов и его теории воспаления. Первые, особенно описание выхождения белых кровяных шариков сквозь стенки сосудов, показались мне в высшей степени интересными. Наоборот, теория представлялась мне крайне неопределенной и туманной. Я сказал себе, что сравнительное изучение воспаления у просто организованных низших существ, конечно, могло бы осветить патологические явле-

ния, столь сложные у позвоночных, даже и у лягушки, послужившей исходной точкой для замечательных опытов Конгейма.

Так как при атрофиях личиночных органов синапты главная роль выполняется амебоидными клетками мезодермы, соединяющимися и скопляющимися в кучки, то, быть может, богатство белых кровяных шариков воспалительных экссудатов означает, что им также приходится выполнять какую-нибудь очень важную функцию.

Размышление это навело меня на следующий опыт: поранить и ввести занозы под кожу самых прозрачных морских животных. Если предположение мое основательно, то я увижу, что на пораненном месте произойдет скопление амебоидных клеток. Я избрал *Bipinnaria* — этих крупных личинок морских звезд, столь распространенных в Мессине, и всаживал в их тело шипы розы. Вскоре занозы эти оказались окруженными массой амебоидных клеток, совершенно как в экссудате человека, вследствие введения шипа или другого инородного тела. Весь процесс этот происходил на моих глазах у прозрачного животного, не обладающего ни кровяными или другими сосудами, ни нервной системой. Таким образом был установлен первый пункт. Воспалительный экссудат должен рассматриваться как реакция против всяких повреждений, и образование его есть более первичное и древнее явление, чем роль нервной системы и сосудов при воспалении.

Мне было хорошо известно в то время, когда я производил свои исследования (в 1882 г.), что патологи считают воспаление если не всегда, то по крайней мере в большинстве случаев, следствием проникновения микробов. Отсюда я заключил, что диapedез и скопление белых кровяных шариков при воспалительных заболеваниях следует рассматривать как средство защиты организма против микробов и что лейкоциты в этой борьбе служат для пожирания и уничтожения паразитов. По этой гипотезе значение воспаления сразу становилось простым и понятным. С целью проверить ее я стал делать опыты на низших животных, столь обильных в Мессинском проливе. В то же время я знакомился с результатами, добытыми общей патологией и патологической

гистологией. Из чтения учебника патологической анатомии Циглера я узнал, что в этих отделах медицины уже давно было накоплено большое количество наблюдений, способных облегчить признание новой гипотезы воспаления и выздоровления. Многочисленные и хорошо установленные данные относительно резорбирования сосудистых кровоизлияний, относительно судьбы окрашенных телец в организме, относительно присутствия микробов внутри лейкоцитов и т. д. — все это подтверждало мое мнение.

Как только мне удалось соединить некоторое число фактов и сведений в подтверждение своей гипотезы, я сообщил ее своему покойному другу Клейненбергу, бывшему тогда профессором в Мессинском университете. Будучи одновременно врачом и зоологом, он был как раз подготовлен для основательной критики ее; оценка его оказалась благоприятной. Спустя некоторое время я имел величайшее удовольствие видеть в Мессине знаменитого профессора Вирхова. Я сообщил ему свои взгляды, и он любезно посетил меня, для того чтобы посмотреть мои препараты бипинарий и других низших животных, у которых я вызывал воспалительные явления, несмотря на отсутствие нервной и сосудистой системы. Великий ученый очень поощрил меня продолжать мои исследования в этом направлении. Когда я изложил ему свои соображения относительно того, что воспалительная реакция со стороны амебондных клеток становится понятной только под тем условием, если допустить, что белые кровяные шарики охотятся за микробами и уничтожают их, то Вирхов сказал мне, что в патологии во всяком случае думают и преподают как раз обратное. Держатся того мнения, что микробы находят благоприятные условия внутри лейкоцитов и пользуются этими клетками для своего передвижения и распространения в организме.

Во время своего пребывания в Мессине я ограничился исследованиями на низших животных, но позднее стал изучать воспаление и явления заражения у позвоночных. Только через 8 месяцев после начала своих исследований в этом направлении решился я опубликовать свои результаты. Сначала я изложил их в речи, произнесенной в 1883 г. на Одес-

ском конгрессе медиков и естественников; позднее они были напечатаны в специальной статье, помещенной в сборнике Клауса¹ в Вене, и в маленькой статье, появившейся в *Biologisches Zentralblatt*². Я главным образом старался развить ту мысль, что внутриклеточное пищеварение одноклеточных организмов и многих беспозвоночных наследственно передается высшим животным и сохранилось в амебoidных клетках мезодермического происхождения. Последние, способные поглощать и переваривать разнообразные гистологические элементы, могут применять это свойство и к разрушению микробов. Для подтверждения этого вывода я вводил различные бактерии в организм низших животных и наблюдал их поглощение и уничтожение амебoidными клетками. Но это доказательство, очевидно, было недостаточным; поэтому я стал разыскивать болезни у мелких беспозвоночных, достаточно прозрачных, для того чтобы их можно было изучать непосредственно под микроскопом.

Удобными для этого оказались дафнии, мелкие и очень распространенные пресноводные ракообразные. Мне удалось наблюдать у них настоящую борьбу между лейкоцитами и спорами растительного паразита из группы бластомицетов. В многочисленных случаях амебoidные клетки обеспечивают целостность организма пожиранием множества спор и обращения их в безвредный детрит. В других случаях, наоборот, верх в борьбе берут грибки; им удается прорасти и победить сопротивление лейкоцитов, быстро размножаясь и убивая эти клетки своими ядами. История этой болезни и борьбы была напечатана в *Virchow's Archiv*³. Некоторое время спустя я напечатал в том же сборнике работу о сибиреязвенной палочке⁴. Здесь я старался доказать, что у позвоночных проникновение патогенных микробов также вызывает сильнейшую борьбу с амебoidными клетками.

В четырех вышеприведенных своих статьях я употреблял термин «фагоциты» для обозначения амебoidных клеток, спо-

¹ Arbeiten des Zoologischen Instituts zu Wien, 1883, т. V, стр. 141.

² Biologisches Zentralblatt, 1883, т. III, стр. 560.

³ Virchow's Archiv, 1884, т. XCVI, стр. 177.

⁴ Ibidem, 1884, т. XCVII, стр. 502.

собных захватывать и переваривать микробов и другие организованные элементы. Поэтому теория, основанная на этих свойствах защиты клеток, была обозначена под именем «фагоцитарной теории».

Как было упомянуто выше, я предполагал, что факты относительно рассасывания и лейкоцитов, за многие годы накопленные в патологической анатомии, достаточно подготовили умы к благоприятному восприятию той идеи, что амёбные клетки играют роль защитительных элементов организма и способны обеспечить ему невосприимчивость и выздоровление. Я ошибся в этом¹ отношении. Как раз специалисты этой научной области с самого начала обнаружили сильнейшую оппозицию против моей теории.

Вот что сказал Листер¹ в речи, произнесенной на конгрессе Британской ассоциации в 1896 г.: «Если в патологии была когда-нибудь романтическая глава, то, конечно, это история фагоцитоза». Слова эти дают мне смелость изложить перед читателями главные черты этой истории.

Две первые статьи, напечатанные мной в 1883 г., не обратили на себя никакого внимания медицинской публики. Работы эти носили слишком зоологический характер, для того чтобы быть замеченными патологами. Но две следующие статьи, в которых я исследовал болезнь дафний и особенно сибиреязвенную бактерию, сразу возбудили строгую критику.

Война была открыта Баумгартеном, хорошо известным патологом²: он напечатал разбор, касающийся моих исследований о фагоцитозе. Он пытался подорвать основы моей теории и, не довольствуясь априористическими доводами, поручил своим ученикам произвести ряд исследований относительно судьбы микробов в невосприимчивом организме. В результате этого появилось несколько докторских диссертаций, пытающихся по всем пунктам разрушить фагоцитарную теорию.

¹ British association for the advance of sciences, 1896, стр. 24; Revue scientifique, 17 octobre 1896, стр. 493.

² Berliner klinische Wochenschrift, 1884.

Позднее под заглавием «Zur Kritik der Metschnikoffchen Phagocytentheorie» Баумгартен¹ напечатал длинный общий трактат, в котором очень талантливо и остроумно и особенно чудесным слогом старался разрушить основы и выводы фагоцитарной теории.

Баумгартен признает факты, накопленные мной в течение нескольких лет, неверными и разбитыми наблюдениями и опытами его учеников. Рассуждения, на которые опирается моя теория, по его мнению, противоречат логике и истине. Если фагоциты действительно являются элементами, предназначенными для защиты организма, то почему же как раз во время самой большой опасности, когда кровь и ткани наводнены микробами, блещут лейкоциты своим отсутствием? Ответ, что в фагоцитозе не существует никакого предназначения и что опасность тем сильнее, чем фагоцитарная реакция слабее, что вполне согласуется с законами причинности и с принципом эволюции существ по теории Дарвина, — ответ этот не удовлетворил моего критика. Он говорит: «Если объяснение Мечникова деятельности лейкоцитов является скорее проявлением богатого воображения, чем результатом объективного наблюдения исследователя, то это не мешает тому, что его изложение развития лейкоцитов в том смысле, в котором он желает видеть его, соответствует основам эволюционной теории» (ст. 4).

Многочисленными исследованиями² удалось по пунктам опровергнуть возражения, основанные на работах учеников Баумгартена, но это не помешало ему упорствовать в своем отрицании. Только начав с длинных статей, он позднее ограничивался отрицать фагоцитарную теорию в мелких годичных заметках по поводу бактериологических работ, но не подтверждал их ни доводами, ни фактами в своих статьях.

Примеру Баумгартена последовали многие другие патологи. Циглер, хорошо известный автор Учебника патологической анатомии, конечно, наиболее распространенного

¹ Zeitschrift für klinische Medizin, 1888, т. XV, стр. 1.

² Virchow's Archiv, 1888, т. CXIV, стр. 465; Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 35.

на земном шаре, горячо восстал против фагоцитарной теории. Так как именно из его учебника я узнал множество фактов, собранных в литературе по патологии о роли лейкоцитов при рассасывании, то я был убежден, что Циглер, соединивший эти данные, один из первых признает значение фагоцитоза в воспалении, выздоровлении и в иммунитете. В нескольких из своих статей¹ этот патолог, напротив, высказался очень резко против теории фагоцитов. По его мнению, вмешательство этих клеток — чисто случайное, и роль их в защите организма против микробов совершенно незначительна.

Для того чтобы лучше доказать свое положение, он заставил своих учеников исследовать несколько инфекционных болезней, и эти молодые наблюдатели пришли все к тому общему выводу, что фагоцитоз не играет никакой роли в борьбе организма ни с сибиреязвенной бактериидией, ни с палочкой симптоматического карбункула. Мы можем здесь тем более не входить в эти подробности, что в предыдущих главах было приведено достаточно доказательств неосновательности возражений циглеровской школы. В самом деле, вполне точным образом было доказано (исследованиями Любарша и многими другими), что при сибирской язве у человека фагоцитоз как нельзя более резок, в то время как один из учеников Циглера отрицал его. По исследованиям Рюффера, Леклэнша и Валэ и моим собственным хорошо известно, что при симптоматическом карбункуле фагоцитарная реакция, не признанная другим учеником Циглера, наоборот, сильно развита и очень существенна.

Особенно чувствительна была для меня оппозиция другого знаменитого патолога — Вейгerta². Ученый этот известен не только как очень точный наблюдатель, но и как обобщающий, плодотворный ум. В нескольких из своих статей он изошрился всю свою проницательность, для того чтобы

¹ Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Beiträge zur pathologischen Anatomie, 1892, т. IV, стр. 152.

² Fortschritte der Medizin, 1887, т. V, стр. 732. Ibidem, 1888, т. VI, стр. 83, 809.

сверху донизу разрушить фагоцитарную теорию. Он не хотел признать ни значения фагоцитоза при излечении и невосприимчивости, ни оборонительной роли гигантских клеток. Вейгер¹, однако, удовольствовался формулировать одни свои теоретические возражения, и из его лаборатории не выходило работ, направленных специально против фагоцитарной доктрины.

Следует, однако, признать, что рядом с оппозицией со стороны наиболее знаменитых патологов, некоторые из них с самого начала высказались более благоприятно. Так, Вирхов¹ в предисловии к 101-му тому своего «Архива» продолжал благожелательно относиться к работам о фагоцитарной обороне и смотрел на них как на начало исследований в новом направлении. Рибберт² поддерживал в целом ряде работ значение фагоцитов в сопротивлении организма против нападения микробов. Он указал на распространенность поглощения микробов лейкоцитами, особенно в болезнях, вызванных стафилококком; он очень настаивал на видоизменении фагоцитарной реакции, состоящей в скоплении белых кровяных шариков вокруг микробных очагов. При этом болезнетворное влияние этих организмов может быть ограничено без настоящего поглощения микробов фагоцитами, благодаря тому что микробы заперты в круге белых кровяных шариков. Нечего настаивать на том, что такое явление, о котором я упоминал в своей первой работе в 1883 г., служит введением к настоящему фагоцитозу и тесно связано с этим оборонительным действием. Другой патолог Гесс³ поддерживал фагоцитарную теорию очень серьезными подтвердительными исследованиями.

Патологи, противники фагоцитарной теории, соединенными усилиями старались опровергнуть ее; не заботясь о замене ее другой теорией защиты организма, которую им было бы легче согласить со своими идеями и наблюдениями. Баумгартен, правда, пытался доказать, что в случае

¹ Virchow's Archiv, 1885, т. CI, стр. 12.

² Deutsche medizinische Wochenschrift, 1890, № 31, стр. 690

³ Virchow's Archiv, 1887, т. CIX, стр. 365.

иммунитета и выздоровления микробы гибнут не вследствие фагоцитарной или иной реакции со стороны угрожаемого организма, но просто «сами по себе» (von selbst); это значит, что они завершают нормальный цикл своего существования и гибнут естественной смертью, что и приводит к выздоровлению и иммунитету. Но, как легко понять, ему не удалось сколько-нибудь доказать действительность этой гипотезы: она, кажется, осталась никем не признанной и не отстаивалась даже самым автором ее.

Совершенно иные были в этом отношении нападки, направленные против фагоцитарной теории бактериологами. Не довольствуясь разрушить ее, ученые эти старались построить на развалинах ее новые теории, способные дать лучшее объяснение явлениям иммунитета. Я должен сейчас же объявить, что нападки эти имели гораздо большее значение, чем нападения, исходящие со стороны патологов и анатомопатологов, и привели к высшей степени важным открытиям.

Один опыт Фодора¹, даже не вполне новый, послужил исходной точкой длинного ряда работ и возражений, направленных против теории фагоцитов. Венгерский ученый нашел, что дефибринированная кровь кроликов способна разрушать *in vitro* большое количество сибиреязвенных палочек. Отсюда заключили, что жидкости живого организма настолько обладают бактерицидной способностью, что ею можно объяснить иммунитет против заразных микробов. Факт разрушения бактеридии дефибринированной кровью был подтвержден очень талантливым молодым американским ученым Нетталем². Он сделал по этому поводу существенную работу в Бреславле в лаборатории Флюгге под его руководством. Он шаг за шагом проследил на нагревательной пластинке дегенерацию бактеридий под влиянием дефибринированной крови. Это разрушение бацилл происходило вне фагоцитов. То же явление подтвердилось помощью культур на желатинных пластинках. Бактеридии, подверженные влия-

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1886, стр. 617, Archiv für Hygiene, 1886, т. IV, стр. 129.

² Zeitschrift für Hygiene, 1888, т. IV, стр. 353.

нию дефибринированной крови кроликов или других позвоночных, большей частью погибали или оказывались значительно поврежденными. Кровь, нагретая до 55°, совершенно теряла свою бактерицидную способность.

Эти наблюдения, совершенно точные со всех точек зрения, подали повод Флюгге¹ и его ассистенту Биттеру² к резкой критике теории фагоцитов. По их мнению, клетки эти не в состоянии поглощать живых микробов; последние сначала должны быть убиты бактерицидным действием жидкостей и только трупы их могут быть съедены фагоцитами.

Критика Флюгге была основана на общих соображениях и наблюдениях, сделанных преимущественно Нетталем. «Нет необходимости проводить аналогию между поглощением пищи и борьбой противозаразных микробов и между питательными веществами и живыми микробами», говорит Флюгге (стр. 225). «На основании результатов Неттала, очевидно, приходится признать возможным, что фагоциты способны поглощать только мертвых бактерий и что они не могут освобождать организм от живых заразных начал» (стр. 226). Особенно большое значение имеет следующее место: «Когда без предвзятой мысли рассматривают ряд препаратов, обнаруживающих отношения между фагоцитами и бактериями некоторых заразных болезней, то фагоциты являются то жертвами бактерий, продолжающих свое победоносное шествие, то они производят впечатление могил, во множестве расположенных за чертой поля битвы после окончания сражения. Наоборот, они вовсе не кажутся орудиями смерти, которыми бы пользовался осажденный организм для своей защиты» (стр. 227).

Для очень многих ученых всех стран эти возражения показались совершенно достаточными для опровержения теории фагоцитов. Бактерицидное свойство жидкостей сделалось лозунгом при множестве исследований, всегда направленных к той же цели: заменить роль фагоцитоза бактерицидным свойством жидкостей. Совершенно излишне утомлять

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1888, т. IV, стр. 223.

² Ibidem, стр. 318.

читателя перечнем слишком большого числа статей, появившихся по этому поводу на всех европейских языках, но невозможно умолчать о работах нескольких главных сторонников гуморальной теории невосприимчивости.

Первое место между этими работами несомненно принадлежит статье фон Беринга¹ об естественном иммунитете белых крыс к сибирской язве. Как было уже сказано в VI главе этой книги, фон Беринг открыл очень замечательное свойство крови крысы весьма быстро разрушать сибиреязвенные палочки. Он, не колеблясь, вывел из этого, что это бактерицидное свойство жидкости должно привести к сильному сопротивлению крысы относительно сибирской язвы. Мы имеем, следовательно, в этом случае пример, в котором невосприимчивость никоим образом не зависит от фагоцитоза, но единственная причина которой — чисто гуморальное свойство.

С целью установить, действительно ли служит бактерицидная способность крови общей и существенной причиной естественной и приобретенной невосприимчивости, фон Беринг в сотрудничестве с Ниссеном² выполнил длинный ряд опытов, результаты которых не подтвердили их предположений. Они нашли, что у хорошо вакцинированных животных против некоторых бактерий (а именно гамалеевского вибриона — *v. Metchnikowli*) кровяная жидкость приобретает сильную специфическую бактерицидную способность, но в то же время они убедились в том, что кровь даже хорошо предохраненных животных большей частью не способна убивать микробов. Следовательно, бактерицидная способность, по их исследованиям, оказалась ограниченной и не имеющей общего характера. Факты эти заставили даже фон Беринга покинуть объяснение иммунитета теорией бактерицидной способности жидкостей.

Эта теория нашла особенно горячих сторонников в Мюнхене. Уже на Международном гигиеническом конгрессе в 1887 г. в Вене Эммерих заявил, что в крови кроликов,

¹ Zentraiblatt für klinische Medizin, 1888, № 38.

² Zeitschrift für Hygiene, 1890, т. VIII, стр. 412.

привитых против палочки свиной краснухи, образуется необыкновенно деятельное антисептическое вещество. Ему, а не фагоцитам приписал он исключительную роль в этом примере приобретенной невосприимчивости. Позднее Эммерих¹ развил этот взгляд в работе, сделанной в сотрудничестве с Маттеи. Мы воздержимся от изложения здесь содержания их статьи, так же как и от критики их выводов, так как это было уже сделано в главе IX. Ограничимся заявлением, что наши собственные опыты, так же как сделанные позже Мэнилем, доказали неточность утверждений Эммериха.

Другой мюнхенский бактериолог Бухнер² сначала очень сочувственно отзывался о фагоцитарной теории. Он считал ее более способной объяснить общность явлений иммунитета, чем его собственная более ранняя теория местного иммунитета. Но мало-помалу он объявил формальную оппозицию теории клеточного иммунитета и совершенно перешел в лагерь ее противников.

Он³ вполне присоединился к гуморальной теории бактерицидного действия жидкостей, по поводу которой выполнил несколько значительных работ. Ему легко было подтвердить открытие Неттала относительно исчезновения микробицидного действия после нагревания дефибринированной крови до 55°; к этому основному понятию он прибавил много других очень ценных фактов. Он выяснил роль солей в этом бактерицидном свойстве и очень настаивал на том факте, что способность эта зависит от присутствия особенного белкового вещества, которому он дал название алексина. Бухнер⁴ успешно возражал против высказанной мной мысли о том, что бактерицидная способность жидкостей сводится преимущественно к плазмолитическому действию кровяной сыворотки на некоторых микробов. Несомненно, что моя гипотеза приложима только в исключительных случаях и что

¹ Fortschritte der Medizin, 1887, т. V, стр. 653.

² Münchener medizinische Wochenschrift, 1887.

³ Zentralblatt für Bakteriologie, 1891, т. X, стр. 727.

⁴ Ibidem, 1890, т. VII, стр. 65.

бактерицидное действие главным образом зависит от алексинов. Бухнер также облегчил изучение этого действия, показав, что красные кровяные шарики чуждого вида под влиянием крови и серума разрушаются точно так же, как и микробы.

В то время как Флюгге, фон Беринг и многие другие из прежних сторонников бактерицидной способности жидкостей более или менее отказались от применения ее к объяснению невосприимчивости, Бухнер оставался ей верен и старался, насколько возможно, поддерживать ее при помощи своих сотрудников и учеников.

Во Франции эта гуморальная теория была принята главным образом Бушаром¹ и его учениками, между которыми я должен упомянуть Шаррена и Рожэ. Они пытались подтвердить ее личными исследованиями, выполненными преимущественно с палочкой синего гноя. Ученые эти развили теорию особенно относительно приобретенной невосприимчивости. Сравнение способа развития палочки синего гноя в серуме чувствительных и предохраненных животных того же вида убедило их в сильном значении влияния жидкостей. В тех случаях, когда последние не были в состоянии убить микробов, они все же имели на них вредное влияние или тем, что ослабляли их вирулентность, или тем, что более или менее значительно изменяли их со стороны строения или функций. Школа Бушара всегда считала главной причиной естественного или приобретенного иммунитета свойства жидкостей. Фагоциты, по ее мнению, играли только второстепенную роль, или удаляя трупы микробов, или же поглощая бактерий, ставших безвредными под влиянием жидкостей.

Гуморальная теория иммунитета с некоторыми легкими изменениями стала общераспространенной во всех странах, и очень многие ученые признали ее без ограничений. Но некоторые наблюдатели имели смелость пойти против общего течения и высказали принципиальные возражения против теории бактерицидной способности жидкостей. Подтвердив

¹ Les microbes pathogènes, Paris, 1892.

главные факты, установленные сторонниками этой теории, они поставили вопрос, действительно ли явления разрушения микробов, наблюдаемые *in vitro*, сходны с происходящими внутри невосприимчивого организма.

Уже простой общий взгляд, брошенный на сумму так сгустительно собранных данных, достаточно показывал, что параллель эта в действительности не существует. Кровь животных, чувствительных к некоторым микробам, оказывалась бактерицидной для них, в то время как кровь нечувствительных животных не была в состоянии разрушить их. Такие примеры так многочисленны, что бесполезно даже перечислять их. С другой стороны, бактерицидное свойство жидкостей, столь явное относительно некоторых патогенных микробов, как и сибиреязвенная бактерия и особенно холерный вибрион и тифозный коккобацилл, или ничтожно, или отсутствует по отношению к таким бактериям, к которым многие животные невосприимчивы.

Все эти факты вызывают сомнение относительно преобладающей роли бактерицидной способности в организме при невосприимчивости.

Л ю б а р ш¹ восстал против гуморальной теории, показав многочисленными и тщательными опытами, что животные, жидкости которых очень бактерицидны *in vitro*, очень чувствительны к гораздо меньшему количеству бактерий того же вида, введенных в организм. Так, дефибрированная кровь и кровяная сыворотка кроликов в короткое время разрушают массу бактерий, в то время как сами кролики заражаются смертельной сибирской язвой после впрыскивания небольшого числа этих микробов в кровяные сосуды. Это противоречие могло объясняться только глубокими изменениями, претерпеваемыми кровью вне организма. Как было уже сказано в VI главе, однородные факты были найдены относительно сибирской язвы крыс Г а н к и н ы м, Р у и мной.

В первый раз публично заговорили о новых теориях невосприимчивости на Международном медицинском конгрессе 1890 г. в Берлине. В речах, произнесенных на общих собра-

¹ Zentralblatt für Bakteriologie, 1889, т. VI, стр. 481, 529.

ниях, корифей научной медицины нескольких стран представили свод своих мнений по этому вопросу. Кох¹ в своем достопамятном сообщении объявил, что новые научные приобретения подорвали основы фагоцитарной теории и что поэтому последняя должна уступить место гуморальной теории иммунитета. Бушар стал на более примирительную точку зрения, но и по его мнению первичной и существенной причиной невосприимчивости была все-таки бактерицидная способность жидкостей. Вмешательство фагоцитов наступает только позднее, для заканчивания дела, начатого без них. Листер², наоборот, гораздо благоприятнее высказался по поводу фагоцитарной теории. Ученый этот, великий не только как хирург, но, может быть, еще более, как мыслитель и обобщитель, совершенно специально заинтересовался вопросом невосприимчивости. С целью выяснить этот столь сложный и в то же время важный вопрос Листер воспользовался собранием Международного гигиенического конгресса в Лондоне в 1891 г. для того, чтобы возбудить обмен мыслей между сторонниками различных теорий иммунитета. Он посвятил целое заседание бактериологической секции под своим председательством для разбора этого вопроса. Бухнер³ представил сообщение, составленное исключительно с точки зрения гуморальной теории и посвященное доказательству незначительности фагоцитоза, а также преобладающего значения алексинов, растворенных в жидкостях и обращающихся в кровяной плазме. Он старался согласить факты, наблюдаемые *in vitro* относительно бактерицидной способности серумов, со специальными условиями, встречающимися в организме. А именно он настаивал на том пункте, что в крови и в органах алексины не могут действовать с такой быстротой, как в пробирках с серумом. Таким образом, он признал, что между бактерицидным действием *in vitro* и внутри организма существует значительная разница, но он не соглашался приписать ее вмешательству фагоцитов во втором случае.

¹ Ueber bakteriologische Forschung, Berlin, 1890.

² The present position of antiseptic surgery, Berlin, 1890.

³ Münchener medizinische Wochenschrift, 1891, стр. 551, 547.

Ру¹ сделал второе сообщение об иммунитете в течение того же заседания и очень определенно высказался в пользу клеточной теории. Будучи химиком по своему направлению, он сначала склонялся к гуморальным теориям невосприимчивости; работая с Пастером и рядом с ним, он с самого начала новой научной медицинской эры сделал многочисленные опыты относительно роли жидкостей при иммунитете. Но так как опыты эти не давали достаточно точных и определенных результатов, то были вскоре прекращены. Однако приверженность Ру к гуморальным теориям обнаруживалась в его работах, выполненных отчасти вместе с Шамберланом² по поводу предохранительных прививок микробными продуктами. Позднее, основательно познакомившись с некоторыми фактами, касающимися приобретенной и естественной невосприимчивости, он присоединился к клеточному воззрению и развил его в своем сообщении, сделанном на Лондонском конгрессе.

Несколько микробиологов приняли участие в прениях и я сам³ мог сообщить факты, касающиеся невосприимчивости морских свинок, приобретенной вследствие предохранительных прививок против вибриона Гамалени. Я выбрал именно этот пример, потому что, по Берингу и Ниссену, он представляет самый лучший пример бактерицидной способности, развившейся в течение иммунизации. Я мог привести доказательства того, что в предохраненном организме вышеназванный микроб, несмотря на сильную бактерицидную способность кровяной сыворотки *in vitro*, очень долго сохраняется и что он разрушается фагоцитами, поглощающими его живым. В этом примере я нашел, что лейкоциты экссудата, поглотив вибрионов, могут давать начало культурам последних, если были удалены из организма и перенесены в висячей капле в термостат.

Многим членам конгресса должно было показаться знаменательным, что даже в случае, казавшемся всего благо-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 517.

² Ibidem, 1887, т. I, стр. 517.

³ Ibidem, т. V, стр. 465, 534.

приятнее для гуморального поимания приобретенной невосприимчивости, фагоциты, однако, играют преобладающую роль. И в самом деле, несколько ученых, присутствовавших при прениях, вынесли впечатление, что теория фагоцитов не была опровергнута ее противниками.

В это время почти еще не был затронут вопрос о значении антитоксинов с точки зрения невосприимчивости. Великое открытие Беринга и Китаэато было уже всеми признано, но ему не приписывали общего значения. И действительно, антитоксическая способность жидкостей, доказанная относительно тетауса и дифтерита и распространенная превосходными опытами Эрлиха на растительные токсины (рицин, абрин, робин), представлялась скорее частным случаем, чем общим явлением. Ру в этом смысле и отвел ей место в главе о невосприимчивости. Обе болезни, против которых открыты были антитоксические сыворотки, действительно отличаются от большинства интоксикаций локализацией микробов и обильным выделением токсинов.

Вопрос этот был поднят только после Лондонского конгресса. Беринг думал, что антитоксическая способность жидкостей распространена вообще во всех случаях приобретенного иммунитета и что микробы, введенные в организм, обладающий этим свойством, становятся неспособными вызвать заболевания. Некоторые факты, собранные в лаборатории Бушара, говорят в пользу только что упомянутой гипотезы. С целью выяснить этот вопрос тотчас после конца конгресса я принялся за изучение приобретенного иммунитета кроликов к микробу пнеймозентерита свиней. Мне удалось показать¹, что в этом примере сопротивление организма к микробам вовсе не зависит от приобретения жидкостями антитоксической способности; последняя совершенно отсутствует. В то же время я установил, что сыворотка предохраненных кроликов обладает очень явным предохранительным свойством против заражения коккобациллом пнеймозентерита. Впервые было доказано, что, независимо от антитоксических и бактерицидных свойств сывороток, существует еще особен-

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 289.

ная способность, а именно противозаразная. Последняя представлялась мне возбуждающей фагоциты.

В одной из предыдущих глав было уже сказано, что до открытия антитоксинов Шарль Рише и Эриккур¹ наблюдали предохранительное влияние серума невосприимчивых животных к стафилококку. Ученые эти ограничились приведенным наблюдением, не углубляясь в механизм действия их серума. Вот почему, когда Беринг и Китазато объявили свое открытие антитоксических серумов, все предполагали, что антистафилококкические серумы одновременно и антитоксичны.

Невосприимчивость против свиного пнеймоэнтерита показала, что дело может происходить совершенно иначе. Вскоре было доказано, что серумы предохраненного организма могут, действительно, не будучи антитоксичными, обнаруживать ту же противозаразную способность, как и в примере пнеймоэнтерита. Это было впервые доказано относительно экспериментальной болезни, вызванной коховским холерным вибрионом.

Возобновление холеры в Европе в 1892 г. привлекло к этой болезни внимание бактериологов и подало повод ко множеству новых исследований относительно невосприимчивости к холерному вибриону. Пфейффер² напечатал несколько интересных работ по этому вопросу. В то время он был директором научного отдела в берлинском Коховском институте. У животных, хорошо предохраненных против холерного вибриона, он добыл серум, обладающий сильным противозаразным свойством и вполне лишенный антитоксической способности. Даже морские свинки, очень не восприимчивые к холерному перитониту, оказались весьма чувствительными к минимальной смертельной дозе холерного яда.

Отсутствие антитоксической способности жидкостей, связанное с очень резкой фагоцитарной реакцией, в большинстве случаев естественного или приобретенного иммунитета,

¹ Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1888, т. CVII, стр. 690, 748.

² Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVI, стр. 268.

заставило склониться в пользу клеточной теории. Невозможность с точки зрения теории бактерицидной способности жидкостей ответить на вышеупомянутые возражения усилила это благоприятное движение. Как раз в то время, когда, как казалось, теория фагоцитов, наконец, приобрела права гражданства, было сделано открытие, долженствующее, повидимому, совершенно разрушить ее.

Я уже несколько раз упоминал о том, что попытки сторонников бактерицидной теории жидкостей разбивались всякий раз, когда надо было обнаружить это действие внутри невосприимчивого организма. В этих случаях микробы, вместо того чтобы разрушаться в самой жидкости, всегда погибали внутри фагоцитов. Ввиду этих фактов возникло даже известное примитивное движение для соглашения гуморальной теории и фагоцитарной. Дени с некоторыми из своих сотрудников, Бухнер и его ученики пришли к тому выводу, что алексины — не что иное, как лейкоцитарные продукты. Они признавали, что фагоцитарная теория была права, приписывая миграции и скоплению лейкоцитов к угрожаемой области серьезное значение в невосприимчивости и в выздоровлении. Лейкоциты действительно являются спасительными элементами организма, но только роль эта зависит не от их фагоцитарной функции, а от их свойства выделять алексины. Это бактерицидное вещество действует вне фагоцитов в кровяной плазме и в экссудатах и вмешательство фагоцитоза позднее и второстепенное.

Это новое видоизменение бактерицидной теории жидкостей часто сравнивалось Бухнером с мостом, переброшенным между гуморальной и клеточной теориями иммунитета.

И вдруг среди этого примирительного движения в 1894 г. Пфейффер¹ напечатал работу о невосприимчивости морской свинки к экспериментальному холерному перитониту, в которой он утверждает, что в этом примере разрушение вибрионов совершается без всякого содействия фагоцитов, исключительно жидкостями.

¹ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 1, 355.

Прежде полного разрушения и растворения в жидкостях организма вибрионы превращаются в зерна, представляя зернистое перерождение, обозначенное нами под именем «пфейфферовского явления».

Несколько учеников Пфейффера подтвердили его мнение относительно холерного вибриона и распространили его на некоторых других микробов, как, например, тифозный коккобацилл. По мнению Пфейффера и его сотрудников, разрушение микробов в этих случаях производится не алесинами Бухнера, но другим веществом. Предохранительный противозаразный серум заключает его в одном бездеятельном состоянии; но как только серум этот попал в организм нового животного, бактерицидное вещество под влиянием эндотелиальных клеток становится деятельным и способно разрушить множество вибрионов. Пфейффер¹ главным образом развил эту теорию в статье в 1896 г., озаглавленной «О новом основном законе иммунитета».

Открытие Пфейффера и его новая теория оживили гуморальную теорию, и многие ученые некоторое время думали, что фагоцитарная теория на этот раз окончательно опровергнута.

Таким образом, Френкель² в публичной речи объявил, что наука в своем прогрессивном шествии «открыла средства защиты организма против его опаснейших врагов; средства эти не имеют ничего общего с фагоцитозом и действуют совершенно независимо от фагоцитов. Средства эти обнаруживают такое энергичное действие, что смело можно отказаться от других факторов защиты». Мнение это основано на открытии антитоксинов и бактерицидного вещества, изученного Пфейффером.

Само собой разумеется, что как только я узнал о существовании настоящего внеклеточного разрушителя микробов, то тотчас же принялся за изучение его, для того чтобы убедиться в его действительном значении в вопросе невос-

¹ Deutsche medizinische Wochenschrift, 1896, стр. 97, 119.

² Schutzimpfung und Impfschutz, Marburg, 1895.

приимчивости. Сначала я изучил¹ пфейфферовское явление на холерном вибрионе и установил, что оно происходит только при исключительных условиях. Для того чтобы холерные вибрионы обратились в зерна, необходимо, чтобы предсуществующие фагоциты подверглись сильному повреждению. Фаголиз (я обозначаю под этим именем временное повреждение фагоцитов) неизбежен для того, чтобы наступило пфейфферовское явление в перитонеальной жидкости. Когда его устраняют предварительным подготовлением фагоцитов впрыскиванием различных жидкостей, то вместо пфейфферовского явления почти мгновенно наступает фагоцитоз. В таких областях, где или вовсе, или почти нет предшествующих лейкоцитов, как в подкожной клетчатке, пфейфферовского явления вовсе не наступает.

Даже с холерным вибрионом внеклеточное разрушение наблюдается только в исключительных случаях. Большинство других патогенных микробов даже вовсе не претерпевает этого разрушения в тех условиях, когда холерный вибрион явно обнаруживает пфейфферовское явление. Факты эти позволяют нам заключить, что разрушение микробов производится в организме растворительными ферментами фагоцитарного пищеварения. Последние при нормальном состоянии фагоцитов находятся внутри их и высвобождаются из них во время разрушения или временного повреждения этих клеток. Такой вывод находился в полном противоречии с теорией и с утверждениями П ф е й ф ф е р а, признающего важное значение эндотелиальных выделений. Для разрешения этого противоречия я попытался получить пфейфферовское явление вне организма, следовательно, независимо от участия брюшинного эндотелия. И действительно, оказалось достаточным прибавить немного брюшной лимфы, богатой лейкоцитами, к недейтельному противозаразному серуму, чтобы вызвать в висячих каплях зернистое превращение холерных вибрионов.

Бордэ² повторил этот опыт в моей лаборатории с целью определить его внутренний механизм. Ему удалось

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 433.

² Ibidem, 1895, т. IX, стр. 462; 1896, т. X, стр. 760.

получить пфейфферовское явление *in vitro*, не только прибавляя к специфическому сыворотке брюшную лимфу новой морской свинки, но и просто каплю свежей кровяной сыворотки того же животного. Разбор явлений, происходящих при этих условиях, привел Бордэ к следующему выводу: разрушение микробов у предохраненных животных производится при содействии двух веществ. Одно из них — алексин Бухнера, находящийся в фагоцитах при нормальных условиях; оно вызывает бактериолиз в строгом смысле, когда находится внутри лейкоцитов или когда высвобождается из них во время фаголиза. Но для этого алексину необходимо содействие другого вещества. Последнее — предохранительное вещество, или «*substance sensibilisatrice*» Бордэ. Оно циркулирует в плазме и имеет специфический характер, вовсе не свойственный алексину. Мне нечего здесь больше останавливаться на этой теории, так как она была достаточно развита в этом сочинении.

Только что приведенные мной данные относительно ограниченной роли пфейфферовского явления и его механизма были оспариваемы самим Пфейффером и некоторыми другими наблюдателями.

Вообще же они были подтверждены так, что нельзя более сомневаться в их точности. Взгляд Бордэ на механизм бактериолиза также возбудил возражения. Так, Абель¹ привел следующие возражения: «Несмотря на несомненность и настойчивость большинства утверждений Бордэ относительно значения различных факторов, а именно лейкоцитов, при невосприимчивости, нельзя сомневаться в том, что последующие исследования видоизменяют и внесут поправки в его мнения, которые мы не вполне разделяем в Германии. До сих пор в этих вопросах Пфейффер всегда оказывался правым. Его основательные и беспристрастные исследования сделали его, по выражению любителей спорта, любимцем всех тех, кто внимательно следит за международным поединком на арене вопроса иммунитета». Абель, несомненно, очень достойный бактериолог,

¹ Zentralblatt für Bacteriologie, 1896, т. XX, стр. 766.

но он плохой пророк и неправ также, становясь на националистическую точку зрения ¹.

В Германии очень интересуются научным движением и совершенно естественно, что там занимаются критикой и разбором новых и оригинальных теорий. Но этого недостаточно для того, чтобы возражением против известного мнения являлось непризнание его в Германии. В стране этой, столь продуктивной в научном отношении, мы встречаем сторонников самых разнообразных мнений. Как бы то ни было, в несогласии между Пфейффером, с одной стороны, и Бордэ и мной — с другой, дело произошло не совершенно так, как было предсказано Абелем. Оба вещества, действующие при разрушении микробов, теперь всеми признаны.

Тесная связь между алексинами и лейкоцитами также признана очень большим числом ученых. Тот факт, что алексины остаются заключенными внутри фагоцитов, был подтвержден несколькими наблюдателями и приобрел очень наглядное доказательство благодаря опытам Женгуо сравнительном действии серума и кровяной плазмы на микробов. Некоторые ученые сначала отрицали факт фаголиза, но он был проверен несколькими другими учеными и теперь стал бесспорным.

Труднее обнаружить отношения между предохранительным веществом (*sensibilisatrice*) и фагоцитами, чем между алексинном и лейкоцитами. Однако опыты Пфейффера и Маркса ² привели их к признанию того, что первое происходит из селезенки, лимфатических желез и костного мозга, т. е. из преимущественно фагоцитарных органов. Результат

¹ Большая ошибка в научных вопросах становиться на националистическую точку зрения. Но еще гораздо непростительнее в задачах, касающихся одной науки, становиться на личную точку зрения. Однако это несколько раз случалось при спорах по поводу фагоцитоза. Несколько недовольных учеников пытались мстить мне, напечатав работы и критики, направленные против теории фагоцитов. Не сомневаясь насчет явных побуждений этих статей, я считаю себя в полном праве не упоминать о них в этой книге, в которой стою на чисто научной точке зрения и в которой, елико возможно, стараюсь иметь в виду все сделанные мне возражения.

² *Zeitschrift für Hygiene*, 1898, т. XXVII, стр. 272.

этот был подтвержден Д е й т ч е м и должен считаться окончательно установленным.

Итак, все данные, собранные за эти последние годы, подтвердили то мнение, по которому уничтожение микробов в невосприимчивом организме является частным случаем рассасывания организованных элементов. Эта истина была настолько признана в нашей лаборатории, что аналогия между бактериолизом и разрушением животных клеток представлялась совершенно естественной. Уже несколько лет, как Б о р д э наблюдал, что кровяная сыворотка некоторых животных обнаруживает большое сходство в агглютинативном действии на микробов и на красные кровяные шарики. Изучая в 1898 г. судьбу спирилл гуся в брюшной полости морских свинок (об этом шла речь в VI главе), я заметил, что микробы эти подвержены как внутри, так и вне фагоцитарным изменениям, совершенно сходным с теми, которые претерпевают красные шарики гуся. Факт этот, как мне кажется, вполне согласуется со всем известным нам относительно рассасывания клеточных элементов и внутриклеточного пищеварения.

Б о р д э¹, подготовленный своими предыдущими исследованиями агглютинации красных шариков, стал изучать судьбу их в организме. Ему легко удалось установить тесное родство между развитием бактериологической способности и гемолитического свойства серума животных, подготовленных повторными впрыскиваниями бактерий в кровь. Его результаты были тотчас подтверждены Э р л и х о м и М о р г е н р о т о м². Они прибавили к ним еще тот существенный факт, что вызывающее чувствительность вещество Б о р д э (sepsibilisatrice), или промежуточное вещество (Э р л и х и М о р г е н р о т), способно фиксироваться на красных кровяных шариках.

Работы относительно гемолиза, сделанные в течение этих последних трех лет Э р л и х о м и М о р г е н р о т о м, с одной

¹ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 688; 1899, т. XIII, стр. 273.

² Berliner klinische Wochenschrift, 1899, стр. 6.

стороны, и Борде — с другой, позволили глубже познакомиться с механизмом действия обоих веществ на микробов и на животные клетки. Эрлих распространил на бактериолитические вещества свою остроумную теорию анти-токсинов, которых он считает боковыми цепями, оторвавшимися от клеток и способными всасывать токсины. В целом ряде выдающихся работ, выполненных большей частью в сотрудничестве с Моргенротом, Эрлих развил свою теорию, пытающуюся объяснить внутренний механизм разрушения микробов и нейтрализации их ядов. Теория эта еще в периоде разгара своего развития. Некоторые пункты ее находятся в противоречии с иными выводами Борде. В то время как последний думает, что предохранительное вещество (*sensibilisatrice*) фиксируется как протрава, Эрлих предполагает, что оно входит в химическое сродство с молекулярными группами микробов и животных клеток. Для Борде алексин одного и того же животного вида — одно и то же вещество. Эрлих же энергично поддерживает множественность алексинов, обозначаемых им под именем дополнителей.

Это несогласие подало повод к весьма интересному обмену мыслей и привело к замечательно остроумным опытам; но надо сознаться, что еще не все спорные пункты окончательно разрешены.

Мы, очевидно, здесь имеем дело с новым путем исследований, обещающим привести к плодотворнейшим научным результатам.

В нескольких главах этого сочинения мы изложили основные начала теории Эрлиха. Часто думали, что последняя идет в разрез с принципами фагоцитарной теории, но мы уже объяснили, что мнение это неверно. Правда, что Эрлих допускает, будто бактериологические и цитотоксические ферменты, названные нами цитазами (алексины или дополнители), циркулируют в растворенном состоянии в кровяной плазме, в то время как с точки зрения фагоцитарной теории они при нормальных условиях находятся внутри фагоцитов. Но мнение это не имеет ничего общего с основной теорией приемников или боковых цепей Эрлиха, по

которой антитоксины и некоторые другие противовещества (anticorps) — промежуточные вещества рассматриваются как продукты, отделенные от клеток и имеющие сродство с токсинами и микробными продуктами.

Теория фагоцитов старается установить роль этих клеток в разрушении микробов. Она допускает, что жизненные проявления фагоцитов, каковы чувствительность их, подвижность и прожорливость, составляют существенные условия для освобождения организма от микробов, потому что настоящий бактерицидный фермент заключен внутри фагоцитов, исключая случаи фаголиза. Уничтожение микробов следует законам, управляющим рассасыванием клеточных элементов вообще. Рассасывание это, в конце концов, производится двумя растворимыми пищеварительными ферментами. Один из них (фиксатор) легко выделяется лейкоцитом в плазму крови и экссудатов. Фагоцитарная теория стремится установить эти основные начала насколько возможно точнее, но она не рискует проникнуть в глубину явлений внутриклеточного пищеварения, относящихся к действию растворимых ферментов вообще. Задача же эта еще далеко не достаточно разрешена.

Несмотря на очень многочисленные возражения, главные из которых были уже упомянуты, теория фагоцитов в указанных пределах не только не была опровергнута, но все более и более упрочивалась благодаря большому количеству работ, сделанных с ее основания.

Вот почему за последние годы оппозиция утихла, и мнения ученых стали благоприятнее относительно роли фагоцитоза при иммунитете.

Вскоре после Гигиенического конгресса 1891 г. Лондонское общество патологии посвятило несколько заседаний разбору вопроса иммунитета. Многие знаменитые ученые приняли участие в этих спорах, вообще благоприятных для фагоцитарной теории¹.

¹ British medical journal, 1892, стр. 373, 492, 591, 604. Краткий отчет этих прений был сообщен в Deutsche medizinische Wochenschrift, 1892, стр. 296.

В Будапеште на Международном гигиеническом конгрессе 1894 г. вновь был поднят вопрос о невосприимчивости. Б у х н е р¹ прочел сообщение, в котором он очень настаивал на фагоцитарном происхождении алексинов; он считал, что факт этот особенно способствует сближению бактерицидной теории жидкостей с фагоцитарной теорией. Но только, по его мнению, алексины, выделяемые лейкоцитами, должны были главным образом действовать в плазме крови и экссудатов. Фагоцитоз же является, по Б у х н е р у, вторичным вмешательством, служащим для поглощения микробов, раньше убитых или серьезно поврежденных алексинами жидкостей.

В своем последнем отчете этого вопроса, представленном на Международном медицинском конгрессе 1900 г. в Париже, Б у х н е р² настаивает на своей теории лейкоцитарных выделений. Но он делает еще шаг вперед к сближению с фагоцитарной теорией, по крайней мере относительно естественного иммунитета. Он соглашается допустить, что фагоцитарная деятельность имеет во многих случаях решающее значение для успешной борьбы с заразными процессами, а именно в тех случаях, когда выделенные алексины вызывают одно только мимолетное ослабление в жизнедеятельности бактерий. При этих условиях бактерии видоизменены только, поскольку их химическая деятельность стала скрытой; но последняя могла бы вновь вернуться к полной жизнедеятельности, если бы фагоциты не оказались тут, чтобы помешать этому. Взгляд этот во всяком случае далек от прежней теории, по которой фагоциты считались способными поглощать исключительно мертвых или безобидных бактерий.

Другой противник фагоцитной теории — Б е р и н г³ отводит ей место не только в некоторых примерах естественного иммунитета, но даже в некоторых случаях приобретенной невосприимчивости, как в примере иммунитета овец, предохраненных против сибирской язвы. О последнем было упомянуто в VIII главе (см. выше, стр. 301).

¹ Münchener medizinische Wochenschrift, 1894, стр. 717.

² Ibidem.

³ Encyclop. Jahrbücher, 1900, т. IX, стр. 203.

Было бы слишком длинно излагать здесь изменения мнений относительно фагоцитарной теории, происшедшие в течение последних лет. Поэтому мы ограничимся несколькими примерами, представленными нам наиболее резкими противниками теории фагоцитов. Так, Ф л ю г г е, высказывавшийся категорически против клеточной и в пользу гуморальной теории, вернулся к этому вопросу в своем Учебнике гигиены. В 1-м издании 1889 г. он выражается следующим образом¹: «По новым исследованиям становится, однако, вероятным, что в большинстве случаев фагоциты захватывают заразные начала не живыми, но уже мертвыми, и что, следовательно, им никоим образом не принадлежит решающая роль в защите организма. Наоборот, доказано, что кровь и кровяная плазма теплокровных животных способны разрушать в очень непродолжительное время громадные количества патогенных бактерий» и т. д.

В четвертом издании того же учебника, напечатанном в 1897 г., соответствующее место заменено следующим²: «По новым исследованиям становится, однако, вероятным, что теория Мечникова не вполне способна объяснить процесс невосприимчивости». Следует развитие этого в более или менее примирительном и эклектическом духе.

Для второго примера возьмем Учебник бактериологии Г ю н т е р а, очень распространенный как в оригинале, так и в переводах. В первом издании 1890 г.³ отзыв о фагоцитарной теории краток: «Она не выдержала критики».

В пятом издании⁴ того же сочинения, напечатанном в 1898 г., с теорией этой уже обращаются не так. Ей отводят место между теориями невосприимчивости и пытаются согласить ее с гуморальной теорией, приблизительно в духе Б у х н е р а.

Изменение в том же направлении замечается также во мнении Ш а р р э н а. В первом издании «Общей патологии за-

¹ Grundriss der Hygiene, 1889, стр. 487.

² Ibidem, 4 Aufl., 1897, стр. 507.

³ Einführung in das Studium der Bakteriologie, 1890, стр. 146.

⁴ Ibidem, 5-е издание, 1898, стр. 275.

разных болезней» он¹ уже стал на эклектическую точку зрения относительно теорий невосприимчивости. Но он отводит фагоцитам зависимую и второстепенную роль, в то время как гуморальная теория занимает у него первое место.

Во втором издании того же сочинения, появившемся семь лет спустя², значение фагоцитоза признано гораздо более широким, судя по следующим строкам: «Что касается меня, то я всегда допускал фагоцитоз; я также всегда допускал существование специфических гуморальных начал; с 1888 г. я показал *in vitro*, что микробы изменяются вне клеток; но я не знал, из каких групп анатомических элементов происходят эти начала; я преувеличивал их значение; только установление их происхождения и значения может сблизить обе теории» (стр. 250). «В конце концов, защита основана на двух крупных явлениях: на деятельности клеток, — фагоцитарной на первом плане, — а затем на гуморальных влияниях, одних бактерицидных, вредных для живых микробов, других — антитоксических, вредных для их выделений» (стр. 253).

В то время как фагоцитная теория упрочилась доказательствами, во-первых, того, что фагоциты в случаях невосприимчивости поглощают и уничтожают живых и вирулентных микробов, без того, чтобы токсины последних были устранены; во-вторых, того, что фагоциты всасывают ядовитые вещества; в-третьих, того, что фагоциты содержат бактерицидные цитазы и производят фиксаторы, — гуморальные теории, несмотря на все старания поддержать их, никогда не могли развиться в форме сколько-нибудь общих теорий. Некоторые ученые, в высшей степени расположенные к гуморальным теориям, пытались в общем резюмировать их. Так, Штерн³, а затем Франк⁴ напечатали отчеты о работах, касающихся свойств жидкостей и роли их в иммунитете. Отчеты эти были составлены очень тщательно и беспристрастно. Они следующим образом резюмируют вопрос.

¹ *Traité de médecine de Charcot, Bouchard et Brissaud*, т. I, 1891, стр. 219, 230.

² *Ibidem*, 2-me édition, 1898, т. I, стр. 250, 254.

³ *Zentralblatt für allgemeine Pathologie*, 1894, т. V, стр. 212.

⁴ *Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie etc.*, 1895, Abt. I, стр. 384.

Штерн пришел к тому выводу, что невозможно «всегда доказать существование отношений между бактерицидным действием крови и иммунитетом во всех инфекциях. В некоторых случаях, однако, связь эта так очевидна, что для этих примеров причинная связь между обоими факторами в высшей степени правдоподобна». Франк выражается следующим образом: «Самым очевидным образом вытекает, что невосприимчивость животного — естественная или приобретенная — только в некоторых исключительных случаях связана с бактерицидной способностью крови. Мышь — единственное животное, которое до сих пор можно привести в пример абсолютной чувствительности к сибирской язве, причем кровь ее вполне лишена бактерицидных свойств». Бактерицидное действие кровяной сыворотки — факт, несомненно представляющий большое биологическое значение; но он, конечно, не является общей причиной невосприимчивости, ни естественной, ни приобретенной...»

Пытались оживить гуморальную теорию, допуская, что бактерицидное вещество — ничто иное, как зоинофильное или псейдозоинофильное выделение лейкоцитов (Кантак), или предположив, что для уничтожения микробов в организме прежде всего необходимо вмешательство агглютинативного вещества, растворенного и распространенного в жидкостях (Макс Грубер). Оба эти предположения были высказаны в предварительной форме, без возможности воздвигнуть из них теорию. Поэтому в последние годы их более не поддерживали.

Ни одна из гуморальных теорий иммунитета, бесспорно, не могла удержаться и противостоять напору многочисленных фактов, собранных в течение последних лет.

Столь очевидное несоответствие между бактерицидным свойством жидкостей и иммунитетом объясняется тем, что микробицидные вещества в живом организме заключены внутри фагоцитов и высвобождаются из последних только, когда они повреждены. Факт, так хорошо установленный Женгу, что кровяная плазма лишена бактерицидной способности, окончательно подорвал микробицидную теорию жидкостей, которую более нельзя и отстаивать.

Гуморальные теории, основанные на антитоксических и предохранительных свойствах жидкостей, могут иметь только узкое применение. Свойства эти встречаются только при приобретенном иммунитете, да и то они непостоянны. Многие случаи невосприимчивости, приобретенной против микробов, не сопровождаются никакой антитоксической способностью, и в нескольких примерах этого иммунитета жидкости не обнаруживают даже предохранительной способности.

Один фагоцитоз является постоянным элементом при врожденном или приобретенном иммунитете. Распространенность и значение этого фактора стали неоспоримыми.

Вполне доказано, что фагоциты — чувствительные клетки, реагирующие против организованных или неорганизованных вредных агентов. Клетки эти поглощают микробов и всасывают растворимые вещества. Они схватывают живых бактерий, способных обнаруживать свое вредное влияние, и подвергают их действию своего клеточного содержимого; последнее способно убивать и переваривать микробов или мешать их патогенному действию. Фагоциты действуют благодаря своим жизненным свойствам и способности обнаруживать ферментативное влияние на болезнетворные агенты. Механизм этого действия еще не окончательно выяснен. Повидимому, будущим исследованиям принадлежит широкое и плодотворное поле исследований в этом направлении.

Современное положение вопроса иммунитета представляет в развитии биологической науки только стадию, способную еще к значительному усовершенствованию.

ГЛАВА XVII

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способы защиты организма против заразных начал. — Рассасывание микробов. — Фагоциты и роль их при воспалении. — Действие фагоцитов при резорбировании микробов. — Цитазы — ферменты фагоцитов. — Цитазы тесно связаны с фагоцитами. — Фиксаторы и роль их в приобретенной невосприимчивости. — Фиксаторы выделяются фагоцитами и легко переходят в жидкости организма. — Внутренний механизм действия фиксаторов. — Приспособление фагоцитов разрушать микробов при приобретенной невосприимчивости. — Разница между фиксаторами и агглютинаинами. — Антитоксины и аналогия их с фиксаторами. — Гипотеза о происхождении антитоксинов. — Клеточный иммунитет носит характер общего явления. — Чувствительность и роль ее в иммунитете. — Применение теории иммунитета к медицинской практике.

Иммунитет к заразным болезням заключается в свойстве организма оставаться здоровым, несмотря на проникновение в него заразных начал. Это понятие обнимает очень большое количество явлений, которые не всегда могут быть резко отграничены от соседних с ними. С одной стороны, невосприимчивость связана с выздоровлением, с другой — она приближается к болезни. Так, организм может считаться невосприимчивым и тогда, когда проникновение очень опасного вируса вызывает только незначительное недомогание. Однако последнее сопровождается хотя и очень легкими, но болезненными симптомами. Поэтому и невозможно, да и бесполезно определять точные пределы между иммунитетом и пограничными с ним состояниями.

Невосприимчивость является весьма разнообразной. То она очень стойка и продолжительна, в других случаях она

очень непрочна и мимолетна. Иммуитет может быть индивидуальным и семейным; он может быть расовой или видовой привилегией. Невосприимчивость часто бывает врожденной, как в случае так называемого естественного иммунитета, но часто также приобретенной. Эта последняя категория невосприимчивости развивается или естественным путем, после приступа заразной болезни, или же вследствие вмешательства человека. Главным средством для приобретения искусственного иммунитета служат прививки вирусов и вакцин.

Явления невосприимчивости возникли на земном шаре с незапамятных времен. Иммуитет должен быть такого же древнего происхождения, как и болезнь. Самые простые и первобытные организмы принуждены постоянно вести борьбу за существование. Они охотятся за живыми существами, чтобы питаться ими, и защищаются от других срганизмов для того, чтобы не стать их добычей. Когда в этой борьбе нападающий гораздо меньше своего противника, то первый внедряется в организм последнего и уничтожает его путем инфекции. В таком случае он остается внутри организма для поглощения его содержимого и для производства в нем одного или нескольких новых поколений. Естественная история одноклеточных организмов, растительных или животных, часто представляет нам эти примеры первобытного заражения.

Но инфекция имеет и обратную сторону. Организм, подвергнувшийся нападению, защищается против своего мелкого врага. Он делает это, или отделяясь от него прочной оболочкой, или же уничтожает его всеми своими наличными средствами.

Так как множество организмов для своего питания должны подвергать питательные вещества перевариванию различными химическими выделениями, то они употребляют последние в борьбе против заразных начал: они переваривают их, когда только могут.

Одни из самых первобытных организмов, миксомицеты, имеющие вид бесформенных протоплазматических масс, средних между животными и растениями, поглощают раз-

личные инородные тела. Часто им случается захватывать многочисленных бактерий, развившихся около них, на гниющем дереве или в ином месте. Некоторое время последние могут жить внутри пищеварительных вакуолей плазмодия. Но последний кончает тем, что переваривает их своими растворимыми ферментами, средними между пепсином и трипсином. Благодаря этой пищеварительной способности плазмодии остаются невосприимчивыми к бактериальным инфекциям.

Пример этот, выбранный между простейшими существами, может служить прототипом для явлений иммунитета вообще. В начале изучения этого замечательного свойства стольких живых существ думали, что патогенные микробы внутри невосприимчивых существ встречают среду, непригодную для их жизни или потому, что она лишена некоторых необходимых им питательных веществ, или потому, что она содержит какие-нибудь вредные для микробов вещества. Очень многочисленные и основательные исследования показали неточность этих гипотез. Действительно, существуют некоторые патогенные микробы, очень взыскательные относительно своей среды. Некоторые из них развиваются только в присутствии особенных веществ, другие в высшей степени чувствительны к малейшим следам ядов. Но таковые являются редкими исключениями. Огромное большинство патогенных микробов, принадлежащее к группе бактерий, наоборот, очень легко приспосабливается к самым различным средам культуры. Большинство их очень хорошо живет и развивается в крови или в других жидкостях невосприимчивого организма. Следовательно, иммунитет их зависит не от этой причины. Ее приходится искать между факторами, более тесно связанными с жизнью.

Стараясь глубже проникнуть в эти вопросы, предположили, что невосприимчивый организм освобождается от заразных микробов, выделяя их наружу вместе с экскрементами. Довольно долго настаивали на том, что животный организм способен переводить заразных микробов в почки, откуда они выделяются с мочой. Но пришлось убедиться в том, что выделение это никогда не совершается при иммунитете. Оно

наступает только тогда, когда организм болен и когда целостность почечного фильтра поражена.

Заразные микробы, попавшие в здоровый организм, остаются в нем более или менее продолжительное время, но погибают внутри его, не будучи выделенными наружу. Это исчезновение микробов совершается благодаря тому же процессу, посредством которого плазмодий освобождается от бактерий, захваченных им во время его медленных странствований по мертвым листьям или по гнилому дереву. Микробы резорбированы в невосприимчивом организме вследствие настоящего пищеварительного акта. Замечательно то, что желудочно-кишечное пищеварение, так хорошо приспособленное к растворению самых разнообразных питательных веществ, большей частью неспособно переваривать патогенных или других микробов. Очень редко встретить растворимые ферменты кишечного канала, которые были бы в состоянии переваривать микроскопические организмы, особенно бактерий. Вот почему орган этот, столь богатый пищеварительными диастазами, большей частью населен огромным количеством бактерий и других микробов.

Даже у животных, пища которых содержит множество микробов, как личинки мух, — пищеварительные соки неспособны уничтожить их. А между тем существуют организмы, питающиеся почти или совершенно исключительно бактериями, и которые способны переваривать их. Таковы простейшие, как амёбы и некоторые инфузории; не будучи снабженными никаким, даже зачаточным пищеварительным каналом, они легко достигают этого результата. Мы можем культивировать амёб на агаре, посеяв одновременно бактерий для их питания. Достаточно дать им один вид микробов, выбранный между патогенными формами, как, например, холерный вибрион или коккобацилл; амёбы поглощают множество таких бактерий живыми; они их убивают и переваривают в своих пищеварительных вакуолях, заключающих рядом с небольшим количеством кислоты амёбодиастаз, фермент из группы трипсинов. Организм как низших, так и высших животных очень богат элементами, похожими во всех отношениях на амёб: таковыми являются или эпителиальные

клетки, которые выпускают протоплазматические отростки, чтобы захватить пищу и унести ее во внутрь, где она подвергается действию пищеварительных ферментов, или это бывают клетки, расположенные между стенкой тела и кишечным каналом, свободнодвигающиеся в жидкостях организма, или более или менее фиксированные в промежуточной ткани. В животном царстве встречается большое разнообразие этих амeboидных элементов, известных под общим именем фагоцитов (т. е. клетки, способные поедать твердые тела). Особенно оригинальное расположение фагоцитов встречается у *Ascaris* и их родичей из группы круглых червей *Nematodes*. Во всем их организме находится всего четыре или немного более громадных клеток, прикрепленных к стенке тела. Это и есть фагоциты, выдвигающие необыкновенно длинные отростки, способные прощупать всю полость тела.

Большинство фагоцитов циркулирует в лимфе и в крови и переходит в экссудаты. У беспозвоночных строение этих белых шариков однообразнее: они являются в виде маленьких клеток с ядром и с протоплазмой, способной обнаруживать амeboидные движения. У позвоночных находятся две большие категории белых кровяных шариков, из которых одна совершенно похожа на лейкоциты беспозвоночных, так как она отличается присутствием одного большого ядра и амeboидной протоплазмы. Это макрофаги крови и лимфы, тесно связанные с макрофагами некоторых органов, каковы селезенка, лимфатические железы и костный мозг. Другая категория белых кровяных шариков позвоночных состоит из маленьких амeboидных клеточек, отличающихся формой ядра. Последнее хотя единично, но разделено на несколько соединенных между собой лопастей. Это — микрофаги, главная особенность которых, т. е. многолопастная форма ядра, есть, очевидно, приспособление к скорейшему прохождению через стенку капилляров и мелких вен.

Выхождение белых кровяных шариков, их переселение в полости и ткани сквозь стенки сосудов — одно из главных средств защиты организма. Как только заразные начала проникли в него, целая армия белых кровяных шариков направляется к угрожаемому месту и вступает в борьбу с микро-

бами. Сначала сквозь стенку сосудов проходят микрофаги именно благодаря приспособленной форме их ядра. Оно разделено на несколько маленьких лопастей, а потому каждая из них легко проскальзывает сквозь крошечные отверстия между эндотелиальными клетками сосудов. За микрофагами следуют макрофаги и в большем или меньшем количестве примешиваются к экссудатам.

Но не одни микробы вызывают эту воспалительную реакцию, сопровождаемую эмиграцией и скоплением лейкоцитов. Введение посторонних тел и асептических жидкостей приводит к тем же результатам. Действительно, фагоциты одарены большой чувствительностью, позволяющей им воспринимать очень незначительные изменения химического или физического состава среды, окружающей их.

Придя к месту нахождения внедрившихся посторонних тел, лейкоциты захватывают их наподобие амёб и подвергают их своему внутриклеточному пищеварению. Последнее совершается в вакуолях, содержащих всего чаще слабокислую жидкость и пищеварительные ферменты, которые мы знаем уже в довольно значительном количестве.

Подобно тому как амёбы и инфузории делают выбор между мелкими организмами, окружающими их, так и лейкоциты выбирают наиболее подходящие для них тела. Таким образом, макрофаги преимущественно захватывают животные клетки, как кровяные шарики, семенные тела и всякие другие элементы животного происхождения. Между заразными микробами макрофаги предпочитают тех, которые вызывают *хронические* болезни, как проказу, туберкулез или актиномикоз, а также и тех, которые животного происхождения. В эту последнюю категорию входят амёбозные паразиты перемежающейся и техасской лихорадки и трипаномы. Макрофаги могут также поглощать бактерий острых болезней, но, за немногими исключениями, вмешательство их не имеет большого значения.

Микрофаги, наоборот, преимущественно действуют при острых заболеваниях. Они или вовсе, или только незначительно вмешиваются в борьбу с животными клетками. Так, они только изредка захватывают красные шарики того же

или чуждого животного вида. Они также обнаруживают отрицательное отношение к паразитам животного происхождения и к некоторым бактериям, вызывающим хронические заболевания. В то время как макрофаги с большой жадностью схватывают лепрозных бацилл, микрофаги делают это только в виде исключения.

Морфологическим и физиологическим отличиям двух больших категорий подвижных фагоцитов (лейкоцитов) также соответствует различие состава их растворимых ферментов. Подобно тому как амебы переваривают свою добычу помощью амебодиастаза, растворимого фермента из группы трипсинов, так белые кровяные шарики подвергают поглощаемые инородные тела действию своих цитазов. Последние (алексины, или комплементы других авторов) суть растворимые ферменты, относящиеся также к категории трипсинов. Они действуют в слабокислой, нейтральной или слабо щелочной среде и, как амебодиастаз, отличаются большой чувствительностью к нагреванию. Когда цитазы заключены в жидкостях, то температура в 55—56° вполне разрушает их в короткое время. Когда же они находятся в эмульсии, приготовленной из органов, то чувствительность их уменьшается и, чтобы совершенно уничтожить их действие, надо повысить температуру до 58—62°.

Бордэ настаивает на том, что цитазы очень отличаются у различных животных видов, но что у одного и того же вида существует один только цитаз. Совершенно обратного мнения Эрлих и Моргенрот. По этим ученым, один и тот же серум заключает несколько различных цитазов, число которых иногда может быть очень велико. Вопрос этот слишком сложен, чтобы быть окончательно решенным в настоящее время. Но кажется очень вероятным, что у одного и того же животного вида существуют два различных цитаза. Один из них действует гораздо сильнее на животные клетки, чем на бактерий, это — макроцитаз, находящийся в лимфатических органах и в серуме крови. Благодаря ему экстракт или настой селезенки, сальника и лимфатических желез более или менее легко растворяет красные шарики; но в то же время эти экстракты или настои

не способны разрушать бактерий. Когда макрофаги схватывают красные шарики, снабженные ядрами, то они их вполне переваривают вместе с ядром, представляющим такое сильное сопротивление. Но когда те же фагоциты поглощают наиболее удобоваримых микробов, как холерные вибрионы, то действие их слабо. Вибрионы остаются довольно долго живыми, не превращаясь в зерна, и только с большим трудом перевариваются и разрушаются. Цитаз макрофагов, или микроцитаз отличается обратными свойствами. Он легко переваривает многих микробов, но почти или вовсе не действует на красные шарики и другие животные клетки. Экссудаты, богатые макрофагами, как лимфатические органы, или вовсе не бактерицидны, или слабо бактерицидны, но растворяют красные шарики. Экссудаты же, состоящие главным образом из макрофагов, наоборот, не вредят красным шарикам, но легко разрушают микробов. Тем же свойством отличается костный мозг: его экстракт и эмульсия не растворяют красные шарики, но действуют вредно на микробов. А, как известно, костный мозг является главным очагом макрофагов.

Но когда к макрофаговым экссудатам прибавляют специфический фиксатор, то не наблюдается растворения красных шариков. Это вполне доказывает, что микроцитаз действительно неспособен повреждать животные клетки.

Итак, приходится допустить существование двух различных цитазов, из которых один — макроцитаз — действует главным образом на элементы животного происхождения, а другой — микроцитаз — преимущественно на микробов. Что касается еще более подробных отличительных признаков, то при настоящем положении наших знаний еще невозможно указать их. Существуют растворимые ферменты, которые при жизни производящих их клеток легко переходят в жидкости. Так, нетрудно найти сукраз в культуральной жидкости плесени и дрожжей. Ферменты кишечного пищеварения также очень легко переходят в выделенные жидкости. Другие растворимые ферменты, напротив, остаются тесно связанными с вырабатывающими их клетками. Так, зимаз дрожжей только с трудом может быть выделен из них под влия-

нием сильного давления и при условиях, глубоко изменяющих клетку. Протеолитический фермент дрожжей также очень тесно связан с клетками этих растений. Фибрин-фермент, или плазмаз белых кровяных шариков, не выделяется этими клетками, пока они совершенно не повреждены. Но стоит поставить их в неблагоприятные условия существования, для того чтобы они стали выделять его из себя. Лейкоциты, удаленные из организма, претерпевают повреждение, вследствие которого вскоре вокруг них осаждаются фибринные волокна.

Цитазы также должны быть отнесены к категории растворимых ферментов, не выделяющихся из фагоцитов, пока последние не повреждены. Но как только это случится, то из их содержимого высвобождается часть их цитазов. В крови, извлеченной из организма, белые шарики выпускают в кровяную жидкость свой плазмаз, вызывающий створаживание фибрина и образование сгустка. Но в то же время клетки освобождают часть своих цитазов и это сообщает серуму его гемолитические и бактерицидные свойства. Факт этот имеет совершенно основное значение в вопросе иммунитета. Он стал всего очевиднее при сравнении бактерицидной способности различных областей организма и жидкостей, взятых из него.

Когда микробы введены в области организма, заключающие предсуществующие лейкоциты, то последние под влиянием шока подвергаются существенным повреждениям, сопровождаемым высвобождением цитазов. При этих условиях наименее выносливые микробы (как холерный вибрион) бесспорно обнаруживают признаки повреждения: они превращаются в зерна и даже могут погибнуть в большем или меньшем количестве. Но когда лейкоциты хорошо защищены и выносят впрыскивание микробов без глубокого повреждения, то внеклеточного разрушения микробов не наблюдается; в этом случае наступает очень быстрый фагоцитоз, приводящий к смерти и внутриклеточному перевариванию микробов. При этих условиях микробы также претерпевают зернистое перерождение и погибают, но только внутри лейкоцитов. Вышеупомянутые явления совершаются в брюшной полости и в кровяных сосудах невосприимчивых животных, т. е. в областях, богатых лейкоцитами.

Совершенно иные явления наблюдаются в подкожной клетчатке, в отечных жидкостях и в передней камере глаза тех же невосприимчивых животных. Так как в этих областях нет предсуществующих лейкоцитов или же число их совершенно незначительно, то введенные микробы не претерпевают существенных повреждений. Они продолжают жить до тех пор, пока лейкоциты, стекшиеся вследствие воспалительной реакции, схватывают живых микробов, убивают их и переваривают внутри себя.

Точно так же, как в областях, населенных предсуществующими лейкоцитами, легко устранить внеклеточное разрушение микробов, предохраняя фагоцитов против повреждений или фаголиза, так и в областях, лишенных лейкоцитов, можно также легко вызвать то же внеклеточное разрушение. Стоит для этого предварительно ввести множество этих лейкоцитов. Когда в подкожную клетчатку сначала впрыскивают богатые лейкоцитами экссудаты, а затем вводят чувствительных микробов, как, например, холерного вибриона, то последние разрушаются вне клеток, причем сначала претерпевают зернистое перерождение.

Вывод из всех этих опытов очевиден. Вещество, превращающее вибрионы в зерна, есть микроцитаз. Когда микрофаги не повреждены, то вибрионы подвергаются зернистому перерождению внутри их. Когда же, наоборот, микрофаги повреждены и высвобождают микроцитаз, то зернистое перерождение и частичное разрушение вибрионов происходят в плазме, вне фагоцитов.

Результат этот можно подтвердить сравнительными исследованиями бактерицидной способности серума и кровяной плазмы вне организма. Правда, что невозможно приготовить жидкость, во всех отношениях сравнимую с плазмой и с циркулирующей кровью, но всегда возможно приготовить вне организма жидкость, приближающуюся гораздо более к плазме крови, чем к серуму. Женьгу удалось приготовить в трубках, выстланных парафином, жидкость, которая створаживается очень медленно и заключает только очень небольшое количество фибрин-фермента. Жидкость эта оказалась гораздо менее бактерицидной, чем кровяной серум тех же

животных. Часто даже она оказывалась совершенно лишенной какого бы то ни было бактерицидного свойства, в то время как серум был способен разрушить большое количество микробов.

При явлениях резорбирования клеток мы также встречаем большое количество фактов, доказывающих, что макроцитаз высвобождается из макрофагов только во время их фаголиза. Так, внеклеточное растворение красных шариков легко наступает в брюшной жидкости животных, подготовленных предварительными впрыскиваниями тех же красных шариков. Если лейкоциты брюшной полости не предохранены, то наступает сильный фаголиз и, следовательно, растворение красных шариков в самой жидкости. Когда же, наоборот, мешают образованию фаголиза, то макрофаги остаются невредимыми, не высвобождают своего макроцитаза, и растворение красных шариков происходит почти исключительно внутри фагоцитов.

У некоторых животных кровяная сыворотка мгновенно останавливает подвижность семенных тел того же животного, в то время как они остаются совершенно подвижными в самом организме, потому что макроцитаз, останавливающий движения, заключен в макрофагах и не высвобождается из них, пока они не повреждены. Когда таким животным в подкожную клетчатку вводят их собственные семенные тела, последние долго остаются подвижными. Когда же, наоборот, их впрыскивают в брюшную полость, лейкоциты которой не подготовлены, фаголиз наступает немедленно, и семенные тела тотчас останавливаются.

Так как все эти данные согласны доказывают, что нормальные фагоциты удерживают цитазы внутри себя, то легко понять источник противоречий между явлениями иммунитета и бактерицидной способности жидкостей. Серум крысы способен разрушить большое количество сибиреязвенных палочек, несмотря на то, что грызуны эти очень чувствительны к сибирской язве. Это происходит потому, что в серуме крыс бациллы разрушены освобожденным макроцитазом, в то время, как в самом организме последний заключен внутри живых макрофагов. Пока клетки эти обнаруживают относи-

тельно бактерий отрицательную химиотаксию, микробы беспрепятственно остаются в плазме. Благодаря этому они размножаются в организме и убивают его, после того как они размножились в крови и в органах. Итак, чувствительность лейкоцитов является причиной смерти крыс от сибирской язвы, потому что организм последних не может утилизировать своего богатства бактерицидными микроцитазами.

Другой парадоксальный факт касается морских свинок, предохраненных против вибриона Гамалеи (*Vibrio Metchnikowii*). Как было показано Берингом и Ниссеном, кровяная сыворотка морских свинок очень бактерицидна для вышеуказанных вибрионов. Достаточно менее чем часового соприкосновения, для того чтобы уничтожить большое количество этих микробов. И, однако, когда впрыскивают маленькую дозу культуры под кожу этих усиленно предохраненных морских свинок, то вибрионы в течение нескольких дней остаются живыми до тех пор, пока они не поглощены и не уничтожены лейкоцитами, стекающимися в большом количестве к угрожаемому месту. Это видимое противоречие легко объясняется тем фактом, что в серуме вибрионы встречают микроцитазы, вышедшие из микрофагов во время образования сгустка и отделения от него серума.

Рядом с такими случаями, где серум чувствительных животных оказывается очень бактерицидным, нет недостатка и в таких примерах, где кровь и серум невосприимчивых животных вполне лишены этой способности. Так, голубь невосприимчив к пфейфферовскому бацилле инфлуэнцы и, однако, кровь голубя служит лучшей средой для его культуры. Собака невосприимчива к сибиреязвенной палочке, для которой кровяная сыворотка того же животного вовсе не бактерицидна. Причина этого отсутствия соответствия между иммунитетом и бактерицидной способностью серумов заключается в трудности, с которой цитазы высвобождаются из лейкоцитов, а также в изменениях, претерпеваемых ими, когда они излились в жидкости.

В случаях естественной невосприимчивости цитазы освобождают организм от микробов без сколько-нибудь заметного содействия других растворимых ферментов. Невозмож-

но даже окончательно решить вопрос, существуют ли у естественно невосприимчивых животных рядом с микроцитазом ферменты, содействующие им. Совершенно иными представляются условия в очень большом числе случаев приобретенного иммунитета. Здесь, как общее правило, помимо микроцитазов, существуют другие вещества, действие которых очень существенно в защите организма против микробов. Вещества эти — фиксаторы, в высшей степени благоприятствующие бактерицидному действию цитазов. В то время как последние непосредственно повреждают бактерий, фиксаторы не убивают их. При известных условиях даже бактерии, пропитанные фиксатором, могут продолжать размножаться и распространяться в организме. Итак, фиксаторы не бактерицидны, но, фиксируясь на микробах, они делают их гораздо чувствительнее к бактерицидному действию микроцитазов. Последние еще в некоторых отношениях отличаются от цитазов. Фиксаторы также должны быть отнесены к разряду растворимых ферментов, но они выносят гораздо более высокую температуру, чем та, которая разрушает цитазы. В то время как последние уже разрушаются при 55°, фиксаторы совершенно не уничтожаются при нагревании выше 60° и даже до 65°. С другой стороны, фиксаторы отличаются большой специфичностью, никогда не наблюдаемой у цитазов. Большинство фиксаторов способны фиксироваться на одном только виде бактерий или на одной категории животных клеток. Только некоторые из них фиксируются на близких видах или клетках, как, например, красные кровяные шарики нескольких животных видов. И даже в этих случаях существует явная количественная разница между фиксацией на различных организованных элементах. Наоборот, одни и те же микроцитазы способны действовать на разных микробов и одни и те же макроцитазы действуют на разные животные клетки.

Как мы видим, цитазы соответствуют зимазам и протеолитическим диастазам дрожжей в том смысле, что все эти растворимые ферменты остаются тесно связанными с клетками, которые производят и заключают их. Фиксаторы в этом отношении приближаются к сукразу (инвертину); эти

различные растворимые ферменты легко переходят в жидкости, омывающие клетки, производящие эти ферменты. Фиксаторы находятся не только в кровяных сыворотках, приготовленных вне организма, но также и в кровяной плазме, откуда они переходят в жидкости экссудатов и транссудатов. В то время как в подкожной клетчатке, так же как и в прозрачных отечных жидкостях, вовсе или почти не содержащих клеток, не находят цитазов, во всех вышеназванных областях, наоборот, нет недостатка в фиксаторах. Вот почему, когда вводят микробов под кожу, они не изменяются цитазами, но легко убедиться в том, что они пропитываются фиксаторами. То же правило приложимо к фиксаторам животных клеток. В вышеприведенном примере семенные тела у животного, серум которого останавливал подвижность этих клеток вне организма, оставались совершенно подвижными в эпидидиме и под кожей. Такие факты показывают, что области эти не содержат свободных макроцитазов. Но стоит прибавить к этим подвижным семенным телам несколько капель нового серума, содержащего макроцитаз, для того чтобы движения их сразу прекратились. Чувствительность семенного тела была, следовательно, вызвана фиксатором, находящимся и в эпидидимовой железе, и в подкожной клетчатке. Итак, фиксатор действительно находится в плазме живого организма.

Цитазы по существу своему — внутриклеточные, растворимые ферменты; фиксаторы же, наоборот, действительно являются растворимыми ферментами жидкостей. Но, несмотря на свое присутствие в плазме, фиксаторы тем не менее бесспорно клеточного происхождения. Факт этот впервые был показан Пфейффером и Марксом, нашедшими специфического фиксатора холерных вибрионов в «кровеобозовательных органах», т. е. в селезенке, в лимфатических железах и в костном мозгу в такой период, когда его еще не было в крови. Факт этот был распространен и на другие примеры микробных фиксаторов, и несомненно, что эти растворимые ферменты производятся именно фагоцитами. Под влиянием введения микробов в организм наступает фагоцитарная реакция, в результате которой микробы перевари-

ваются и вырабатываются соответственные фиксаторы. Мы имеем основание думать, что в этом случае микрофаги, схватывающие и переваривающие микробов, производят в то же время и фиксаторов.

Но макрофаги также способны производить эти вспомогательные ферменты. Даже у новых животных макрофагные органы, каковы селезенка и особенно мезентериальные железы, содержат фиксаторов, благоприятствующих растворению красных кровяных шариков. К этой категории явлений надо также отнести производство энтерокиназа, растворимого фермента, способствующего пищеварительному действию трипсина. Энтерокиназ вырабатывается мезентериальными железами, так же как и некоторыми другими лимфатическими органами и лейкоцитами экссудатов и крови. Он также является родом фиксатора: он пропитывает хлопья фибрина и делает их гораздо доступнее влиянию трипсина.

Тот самый факт, что энтерокиназ кишечного пищеварения в стольких отношениях соответствует фиксаторам, действующим при резорбировании клеточных элементов вообще и микробов в частности, представляет новое доказательство тому, что разрушение микробов в организме есть акт, соответствующий настоящему пищеварению.

Фагоциты, эти элементы, совершающие резорбирование микробов и животных клеток, заключающие пищеварительные цитазы, в то же время производят и фиксаторов. Резорбирование вызывает производство фагоцитами большого количества фиксаторов, в то время как клетки эти неспособны сколько-нибудь заметным образом увеличить количество цитазов. Выработанные в избытке фиксаторы могут выделяться из фагоцитов и переходить в плазму крови, а с ней в жидкости экссудатов и транссудатов. Но это выделение не необходимо для функционирования фиксаторов. Так как эти ферменты приготавливают пищеварительное действие цитазов, то необходимо только, чтобы они могли фиксироваться на организованных элементах раньше цитазов. Поэтому легко объяснить те случаи приобретенного иммунитета, в которых не находят фиксаторов в жидкостях. Примеры эти нередки

и характеризуются отсутствием предохранительной способности кровяной сыворотки.

В этих случаях фиксаторы, существование которых весьма правдоподобно, остаются внутри фагоцитов, как и цитазы. Фиксаторы внутри этих пищеварительных клеток очень хорошо могут выполнять свою подготовительную роль, за которой тотчас следует действие цитаза. То же правило приложимо в случаях резорбирования в неподготовленном организме, где не находят фиксаторов в кровяной жидкости, но где они могут действовать внутри фагоцитов.

Выделение фиксаторов в плазму, составляющее правило в случаях приобретенного иммунитета, представляет аналогию с выделением пепсина в кровь. Этот растворенный фермент может переходить и обыкновенно и переходит из желудка в кровь и оттуда в мочу, в которой часто наблюдается. Так как пепсин может действовать только в кислой среде и не может быть действительным в щелочной кровяной жидкости, то очевидно, что выделение его есть просто последствие слишком обильного перепроизводства.

В последние годы очень много занимались внутренним механизмом действия фиксаторов на клеточные элементы, с одной стороны, и на цитазы — с другой. По мнению Эрлиха, фиксаторы служат посредниками между обоими (промежуточными веществами, *Zwischenkörper*). Обладая двумя гаптоформными молекулярными группами, фиксаторы способны входить в химические соединения с микробами или с животными клетками, с одной стороны, и с цитазами — с другой. Вот почему Эрлих применяет к ним название «амбоцепторов», или «промежуточных веществ». Опираясь на аналогичные примеры в органической химии, Эрлих думает, что фиксаторы служат для введения цитазов в клетки, на которые они должны действовать.

Бордэ не разделяет этой точки зрения и предполагает, что действие фиксаторов не есть химическое в строгом смысле слова, но является родом протравы, вызывающей чувствительность клеточных элементов к ферментативному действию цитазов. По его мнению, фиксаторы не имеют никакого средства к цитазам и вовсе не служат им посредни-

ками. Поэтому он и называет их «*substances sensibilisatrices*». Вопрос этот является еще спорным, но надо надеяться, что вскоре он будет окончательно решен.

По теории Эрлиха, фиксаторы не заключают никаких продуктов, происходящих от микробов или животных клеток, на которых они фиксируются. По его мнению, фиксаторы являются боковыми цепями, или приемниками (*receptor*), выработанными в излишке и выделенными в кровяную плазму произведшими их клетками. Эрлих не определяет категории этих клеток; он допускает только, что последние должны обладать приемниками, одаренными специфическим сродством для некоторых молекулярных групп микробов и животных клеток. Когда приемники насыщены этими молекулярными группами, то клетки, употребляющие их для питания, перепроизводят их. Клетки животных, подготовленных микробами и их растворимыми продуктами, или же красными кровяными шариками или различными другими элементами животного происхождения, приобретут способность все более и более вырабатывать соответствующие приемники, большая часть которых выделяется в кровяную жидкость.

Точкой соприкосновения между этой теорией Эрлиха и мнением, отстаиваемым мной в этой книге, служит то, что оба мы допускаем, что свойство клеток развивается все более и более по мере приготовления животного различными клеточными элементами. Так как при иммунитете, приобретенном против микробов, фиксаторы всего чаще встречаются в жидкостях, то приходится заключить, что во всех этих случаях вырабатывающие их клетки приучились через род воспитания вырабатывать возрастающие количества фиксаторов. Даже в примерах приобретенного иммунитета, когда в плазме нет фиксаторов, надо допустить видоизменение клеток, противодействующих наводнению микробами. Итак, эти изменения в свойствах клеток составляют наиболее общий, а следовательно, и наиболее существенный элемент в приобретенной невосприимчивости против микробов.

Как было выше упомянуто, Эрлих не определяет, какие клетки обнаруживают эти изменения. Но приходится признать, что они относятся к категории фагоцитов. И дей-

ствительно, именно фагоциты приходят в наиболее близкое соприкосновение с микробами и чуждыми животными клетками и именно в фагоцитарных органах находят фиксаторов прежде их появления в кровяной жидкости. Можно, следовательно, заключить, что при приобретенном иммунитете против микробов фагоциты приспособляются к выделению фиксаторов в большом количестве; одна часть последних выделяется в жидкости, как это наблюдается во многих примерах этого иммунитета.

Прогрессивное приспособление фагоцитов к внутриклеточному пищеварению может быть доказано тем фактом, что в предохраненном организме фиксаторы прежде всего находятся в фагоцитарных органах. Лейкоциты, переваривающие желатину, еще резче обнаруживают такое видоизменение у животных, которым в несколько приемов впрыскивали желатину. Лейкоциты экссудатов, освобожденные от жидкости, гораздо лучше переваривают желатину, чем сначала.

Подобное же приспособление наблюдается при кишечном пищеварении. Это может служить новой точкой соприкосновения между внутриклеточным пищеварением фагоцитов и внеклеточным кишечным пищеварением. Для выделения этих растворимых ферментов поджелудочная железа приспособляется к природе питательных веществ, проникающих в кишечный канал.

Фиксаторы — не единственные растворимые ферменты, появляющиеся в большом количестве в жидкостях предохраненного организма. Очень часто рядом с ними наблюдают вещества, агглютинирующие микробов, у животных, привитых несколько раз теми же или близкими им видами микробов. То же явление наблюдается у животных, привитых животными клетками. Так, жидкости животных, привитых красными кровяными шариками, становятся агглютинативными для последних.

Аналогия между агглютининами и фиксаторами так велика, что некоторое время несколько наблюдателей считали их одним и тем же веществом. Нельзя более отстаивать этого мнения, так как вполне доказано, что свойство жидкостей агглютинировать микробов и животные клетки

совершенно отлично от свойства пропитывать их фиксаторами. Агглютинины выдерживают те же температуры, как и фиксаторы: оба в одинаковой степени специфичны и одинаково переходят из клеток, выработавших их, в плазму крови, лимфы, экссудатов и транссудатов. Агглютинины, способные собирать клеточные элементы в кучки, при известных условиях могут облегчать их поглощение фагоцитами. Но вообще роль агглютининов в приобретенной невосприимчивости должна быть признана несущественной, и вот почему приходится отказаться от обоснования теории этого иммунитета на агглютинативных свойствах жидкостей.

Помимо фиксаторов и агглютининов, жидкости организма, приобретшего невосприимчивость, по всей вероятности, обладают и другими свойствами, более или менее играющими роль в приобретенном иммунитете. Так, часто возбудительное действие жидкостей, введенных в новый организм, бывает поразительным. Это возбуждение особенно обнаруживается относительно фагоцитарной реакции.

Так как в большинстве случаев приобретенного иммунитета кровяная сыворотка в значительной мере заключает фиксаторы и так как они сильно благоприятствуют действию цитазов, то легко понять, что введение такого кровяного серума в новый организм, не подготовленный никакими прививками, может вызвать усиленное сопротивление к соответствующим патогенным микробам. Фиксаторы, введенные вместе с серумом и жидкостью, фиксируются на микробах. Поэтому последние легче могут стать добычей фагоцитов и очень быстро быть разрушенными. В исключительных случаях, когда впрыскивание микробных культур вызывает фаголиз, цитаз выделяется в достаточном количестве, для того чтобы подействовать на микробов, ставших уже чувствительными под влиянием фиксаторов. В результате получается невосприимчивость организма, обыкновенно пропорциональная количеству впрыснутого фиксирующего серума. Этот род приобретенного иммунитета, вызванного серумами или некоторыми другими жидкостями, богатыми фиксирующими веществами, часто обозначается пассивным иммунитетом. Название это точно только в редких случаях, когда введенный

серум сам содержит количество цитазов, достаточное для уничтожения микробов. Большой же частью новый организм должен сам доставлять этот бактериолитический фермент. А так как при фаголизе он выделяется только в слабой степени, то организму приходится прибегать к содействию фагоцитов, заключающих в себе цитазы. Так как фагоциты — чувствительные клетки, то содействие их наступает только в случае, когда они обнаруживают достаточную деятельность. Когда они ослаблены наркотическими веществами или какой-нибудь другой причиной, то они делаются неспособными к деятельному вмешательству и организм становится жертвой болезнетворных микробов, несмотря на более чем достаточное количество введенных фиксаторов.

Главную роль в естественной или в приобретенной невосприимчивости играет сопротивляемость организма против микробов. Готовые токсины вводятся только при искусственных условиях, как в лабораторных опытах. И в самом деле, при естественных условиях приходится предохранять организм против проникновения в него микробов. Если эти производители ядов не могут удержаться в невосприимчивом организме, то их ядовитые выделения и не имеют значения. Вот почему животные, предохраненные против патогенных микробов, не страдают от интоксикации, хотя они вовсе не нечувствительны к микробным ядам.

В высшей степени важно с точки зрения иммунитета вообще, что сопротивление организма относительно микробов несколько не влечет за собой нечувствительность к их ядам. Часто было высказываемо мнение, что по крайней мере при приобретенном иммунитете организм должен сначала приобрести иммунитет против микробных токсинов, после чего микробы, лишённые своего главного оружия, сходят в разряд совершенно безобидных сапрофитов. Такие факты могут встречаться в действительности, но тем не менее справедливо, что иммунитет против микробов может быть приобретен независимо от невосприимчивости против токсинов, и это составляет общее правило.

Гораздо легче приобрести иммунитет к микробам, чем к их токсинам. Вот почему противомикробные прививки были

осуществлены в науке раньше противоядных. В начале исследований казалось даже очень трудным добиться невосприимчивости против токсинов. Открытие Б е р и н г а впервые указало новый путь в микробиологии и только с тех пор были достигнуты лучшие результаты. Он не только научил нас предохранять животных против некоторых главных микробных токсинов, но он, кроме того, показал присутствие специфических антитоксинов в жидкостях.

Это столь неожиданное представление об антитоксинах тотчас установилось в науке, так как, особенно благодаря замечательным работам Э р л и х а, стало возможным распространить его и на токсины немикробного происхождения. В настоящее время мы уже знакомы с некоторым числом антитоксинов, хотя количество их и несравненно меньше числа других противовеществ. Между последними фиксаторы представляют много аналогий с антитоксинами. Они столь же хорошо выдерживают нагревание; они также представляют довольно большую специфичность и как фиксаторы переходят в плазму.

Ввиду стольких точек соприкосновения с фиксаторами склоняются признать общее происхождение за обеими категориями противовеществ. Выработка антитоксинов фагоцитарными элементами, накопленными в крови и распространенными в органах, действительно кажется очень правдоподобной. Некоторые факты поглощения различных токсинов лейкоцитами, так же как и распределение антитоксинов в организме, говорят в пользу этого предположения. С другой стороны, невозможность приписать выработку антитоксинов клеткам, подверженным влиянию соответствующих токсинов, вполне гармонирует с этой гипотезой. Последняя особенно подтверждается многочисленными фактами, доказывающими легкость, с которой лейкоциты реагируют против всяких ядов, микробных или других токсинов, так же как и против органических и минеральных ядов, как алкалоиды и мышьяковистые соединения. Но, несмотря на все эти данные, говорящие в пользу фагоцитарного происхождения антитоксинов, невозможно было обосновать это предположение на строгих и легко объяснимых фактах, как те, которые

существуют в науке в пользу фагоцитарного происхождения фиксаторов.

Антитоксины приобрели очень большое значение в искусственном излечении токсикоинфекционных болезней, так как здесь речь идет о противодействии токсинам, уже выработанным микробами и поглощенным больным организмом. Но роль их меньше в случаях предупреждения болезней, где цель заключается в реакции против микробов, прежде чем они наводнят организм своими ядовитыми выделениями. Вот почему невосприимчивость против токсинов должна занимать в изучении иммунитета менее преобладающее место, чем против микробов.

Так как, в конце концов, микробы в невосприимчивом организме подвержены пищеварению химическими веществами, выработанными фагоцитами, то токсины также подвергаются химическому видоизменению. Последнее зависит от веществ, в значительной степени выработанных живыми элементами организма. Прямое действие антитоксинов на токсины, так рельефно выставленное главным образом работами Эрлиха, тем не менее не исключает вмешательства живых клеток; оно иногда очень слабо выражено, но в других случаях, наоборот, проявляется очень резко.

Реакция живых элементов против микробных и им подобных токсинов вызывает производство и даже перепроизводство антитоксинов. Эрлих считает последних приемниками, или боковыми цепями, которые в известной степени предсуществуют в клетках, способных вырабатывать антитоксины. Образовав соединения с молекулами токсинов, боковые цепи, необходимые для питания клеток, воспроизводятся в изобилии. После того как они, так сказать, насытили элементы, производящие антитоксины, излишние боковые цепи высвобождаются наружу и переходят в плазму жидкостей. Теория эта согласуется с другой, предполагающей, что некоторые элементы организма, способные действовать на сложные молекулы микробных и подобных им токсинов, производят особые растворимые ферменты. Последние переваривают токсины, введение которых часто вызывает усиленное выделение этих ферментов. Факт этот представляет

некоторую аналогию с усиленным выделением желудочными железами пепсина, часть которого переходит в кровь и выделяется с мочой.

По теории Эрлиха, антитоксины только тогда способны нейтрализовать вредное действие токсинов, когда первые находятся в растворенном состоянии в жидкостях. Те же самые приемники, которые фиксируют токсин в плазме и таким образом мешают ему проникнуть к чувствительным элементам, приводят к совершенно обратному результату, когда находятся внутри клеток. В последнем случае приемники, благодаря их сильному сродству к токсинам, притягивают их и позволяют им проникнуть в клетки, благоприятствуя таким образом опасной функции токсифорной группы.

Этот взгляд есть соображение, придуманное для соглашения известного числа наблюдаемых фактов. При современном положении наших знаний оно не может быть подвержено контролю строгого опыта. Но многие прочно установленные факты не согласуются с этой гипотезой.

По ней иммунитет против токсинов сосредоточен исключительно в жидкостях. Живые клетки, вместо того чтобы приобретать его, наоборот, становятся все более и более чувствительными. При этих условиях трудно представить себе иммунитет против ядов у простейших организмов, а между тем он существует в действительности. Плазмодий, приучающийся к различным ядовитым веществам, приобретает к ним невосприимчивость благодаря изменениям своих живых частей, а не вследствие изменений ядовитых жидкостей, омывающих его. Такое биологическое приспособление наблюдается также против физических факторов, вредящих жизни этих простейших существ.

С другой стороны, приходится допустить, что живые клетки сложного и высшего организма также могут приобрести невосприимчивость к токсинам. Первый пример в этом роде был найден относительно красных кровяных шариков млекопитающих, предохраненных против ядовитого угриного серума. В то время как жидкости иммунизированных кроликов становятся антитоксичными, их красные шарики, совершенно освобожденные от серума, могут в некоторых

случаях безнаказанно сопротивляться действию угриного серума. В этом примере приходится допустить приобретенный иммунитет клеток, подобный тому, который мы видели у простейших существ.

Второй пример невосприимчивости красных шариков был найден Эрлихом и Моргенротом у коз, подготовленных впрыскиваниями крови других особей того же вида. По этим авторам, в таком случае не наблюдается никакого участия антитоксина. Жидкости козы не становятся способными нейтрализовать токсин гемолитического серума, в то время как красные шарики сами приобретают невосприимчивость против этого токсина, причем невосприимчивость эта вполне клеточная. Эрлих старается проникнуть вглубь механизма сопротивления красных шариков. Для этого он предполагает, что последние, вместо того чтобы воспроизводить своих приемников, как в случае производства антитоксинов, совершенно освобождаются от них. Будучи лишенными приемников, они становятся недоступными гемолитическим цитазам, которые, как думает Эрлих, проникают в красные шарики только благодаря сродству промежуточного вещества (фиксатора) к приемнику. Эта гипотеза механизма приобретенной клеточной невосприимчивости не согласуется с идеей существенной роли приемников для питания живых элементов.

Клеточный иммунитет всего легче может быть доказан по отношению к красным кровяным шарикам, так как эти элементы очень многочисленны и могут быть изолированными и освобожденными от омывающей их жидкости.

Вот почему наука не обладает еще настолько точными данными относительно невосприимчивости других клеток высших животных. Но многие факты указывают на то, что она действительно существует. Некоторые живые элементы приобретают иммунитет с большим трудом и медленно. Таковы нервные клетки, эти особенно чувствительные элементы. Беринг очень настаивал на том факте, что у животных, подверженных повторным прививкам бактериальных токсинов, нервные центры не только не приучаются к их вредному влиянию, но часто даже приобретают очень большую и усиленную чувствительность. Факт этот совершенно верен, но

тем не менее справедливо и то, что за этим периодом усиленной чувствительности следует другой, во время которого чувствительность уменьшается и в конце концов уступает место настоящей приспособленности. Итак, приходится допустить, что даже нервные клетки не представляют исключения из общего правила и также могут приучаться к ядам.

Несколько фактов другой категории подтверждают этот вывод. При функционировании нервной системы часто мы имеем случай наблюдать явления приспособления. Приведу в пример приспособление животных к сотрясению спинного мозга, изученное Лепином¹. У кроликов и морских свинок можно вызвать непосредственную параплегию перкусией поясничной области. Состояние это мимолетное и длится не более нескольких часов. Явление это может быть воспроизведено несколько раз у одного и того же животного. «Но, — говорит Лепин, — когда опыт продолжают в течение нескольких дней или недель, когда постоянно ударяют по той же области, то вскоре замечают, что невосприимчивость животного к шоку очень быстро возрастает и что возбуждения, вызывающие у новых животных параплегию в течение нескольких часов, уже остаются без последствий у таких, которые подвергались опыту уже в течение нескольких дней». Здесь мы имеем дело с настоящим приучением области спинного мозга, подвергающейся сотрясению.

Всем известны аналогичные факты из обыденной жизни. Мы более или менее легко приучаемся к разного рода сильным ощущениям. Слишком резкие свет и звуки, вызывающие сначала усиленные рефлексы, в конце концов воспринимаются без всякого движения. Даже в психической области привычка смягчает тяжелые ощущения. По всей вероятности, вся гамма приспособляемости, начиная с одноклеточных существ, приучающихся жить в несвойственной им прежде среде, и до цивилизованного человека, приучающегося не верить в людскую справедливость, зиждется на одном и том же основном свойстве живого вещества.

Рассматриваемая с этой точки зрения невосприимчивость становится очень общим явлением, далеко превышающим

¹ Comptes-rendus de la Société de biologie, 1900, стр. 385.

сопротивляемость организма к заразным болезням. В конце концов, она всегда сводится к клеточной чувствительности, управляющей столькими явлениями в жизни растений и животных. Эта чувствительность направляет стебель к свету, а корень — в почву; она же приводит семенное тело к яйцу. С самого начала зачаточной жизни, клетки, происшедшие от сегментации яйца, уже обнаруживают ясно выраженную чувствительность. Вильгельм Ру¹ наблюдал, что если искусственно раздвинуть первые клетки зародыша лягушки, то они опять сближаются, руководимые положительной химиотаксией. Чувствительность клеток бесспорно играет роль в созидании тканей. Отростки нервных клеток направляются к органам чувств или к мускульным волокнам, смотря по их специфической чувствительности². Материнские клетки капиллярных сосудов также направляемы чувствительностью, когда они проникают в новообразовавшуюся ткань или когда встречаются между собой для образования сосудистой петли.

Даже те явления организма, которые носят наиболее явный физический или химический отпечаток, также подвергаются влиянию клеточной чувствительности. Так, в желудочно-кишечном пищеварении выделение деятельных соков подчинено управлению нервных и даже психических центров. Вид разных пищевых веществ вызывает путем рефлекса бессознательную деятельность различных пищеварительных желез. Точно так же сокращение содержимого растительной клетки, подверженной плазмолизу, вызывает выделение кислоты для увеличения осмотического давления.

Чувствительность, роль которой так велика в явлениях иммунитета, есть общее свойство живых существ, управляемое общим законом. Как при химиотаксии самых низших одноклеточных организмов, так и в движениях и осмотической реакции растений обнаруживается тот же психо-физиче-

¹ Ueber die Selbstordnung der Forschungszellen. Berichte des naturwissenschaftlichen Vereins zu Innsbruck, 1893, т. XXI.

² Herbst, Biologisches Zentralblatt, 1894, 1895, т. XIV, XV; Formann, Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie, 1898, т. XXIV, стр. 56.

ский закон Вебера - Фехнера, который управляет и нашими собственными ощущениями.

Изменяя свою деятельность под управлением чувствительности, все клетки могут приспособляться к изменениям окружающих условий. Поэтому все живые элементы могут приобретать известную невосприимчивость. Но из всех клеток организма фагоциты, элементы, сохранившие наибольшую независимость, всего легче и раньше всего приобретают невосприимчивость в заразных болезнях. Именно они направляются к месту внедрения микробов и ядов и реагируют против них. Фагоциты невосприимчивого организма поглощают и разрушают микробов и всасывают токсины и другие яды. Последний акт фагоцитарной реакции заключается в химическом или физико-химическом процессе переваривания микробов посредством цитазов при содействии фиксаторов; фагоциты должны также обнаруживать химическое влияние в защите против ядов. Но, прежде чем наступят эти явления, фагоциты обнаруживают чисто биологическую деятельность. Такой является восприятие хемотактической и других ощущений, движения, направленные к угрожаемым областям, поглощение микробов и рассасывание токсинов и, наконец, выделение веществ, которые должны быть употреблены при внутриклеточном пищеварении.

Итак, невосприимчивость к заразным болезням является частью физиологии клеток и главным образом явлением резорбирования микробов. Последнее есть не что иное, как акт внутриклеточного пищеварения, и изучение иммунитета, следовательно, входит в главу пищеварения вообще.

Так как в борьбе организма против заразных начал фагоциты играют главную роль, то случается, что в некоторых болезнях микробы, для того чтобы мочь обнаружить свое болезнетворное действие, должны находиться в местах, недоступных этим оборонительным клеткам. Вот почему холерный вибрион, довольно безвредный, если его ввести под кожу человека, становится очень опасным, когда он проникает в кишечный канал. Не будучи в состоянии бороться с фагоцитами, вибрион легко может преодолеть препятствия, встречаемые им в желудке и в кишках. Вот почему место проник-

новения микробов играет такую важную роль в невосприимчивости к заразным болезням.

Часто ставили вопрос: может ли теоретическое изучение иммунитета быть полезным для исследования средств снабжения организма невосприимчивостью? Не надо забывать, что теория и практика часто идут рука об руку, но что иногда они совершенствуются, не слишком занимаясь друг другом. Так, первые предохранительные прививки против змеиных укусов, против оспы и повального воспаления легких рогатого скота — народные средства, очевидно выработанные без всякой теоретической мысли, но под влиянием чистейшего опыта. С другой стороны, теоретические исследования природы и происхождения ферментов привели к открытию вакцинирования микробами и их ядами, оказавшего громадные услуги в практическом отношении.

Столь богатое применениями открытие антитоксинов было сделано под влиянием теоретических исследований механизма невосприимчивости. Беринг начал в этом направлении ряд своих замечательных работ изучением невосприимчивости крыс к сибирязвенной палочке. Никому не могло притти в голову, чтобы вопрос этот мог представить малейший непосредственно практический интерес. Однако, исходя из него, Беринг, покинув теорию бактерицидных свойств жидкостей как причину иммунитета, пришел мало-помалу к открытию антитоксической способности серума. Когда стали изучать свойства крови животных, привитых красными кровяными шариками чуждого вида, никто не мог подозревать, что исследования эти приведут к открытию новых методов для узнавания человеческой крови в судебно-медицинских следствиях или же к определению происхождения молока в интересах гигиены.

Клеточная теория иммунитета еще слишком недавнего происхождения для того, чтобы требовать от нее чисто практических применений. И, однако, она уже оказалась полезной в исследовании вопросов, очень близко касающихся медицинской практики. Листер¹, величайший хирург

¹ Искусство лечить и наука. Речь, произнесенная в Ливерпуле в сентябре 1896 г.

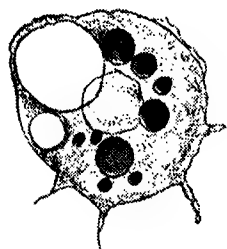
XIX века, поставил вопрос о том, «как заживляются раны первичным затяжением при непонятных до тех пор условиях: это первичное затяжение иногда наступает при ранах, леченных мокрыми перевязками, т. е. слоем сырой корпии, покрытой мокрой шелковой тканью, задерживающей влагу. Такая перевязка, хотя бы и сделанная при наилучших условиях чистоты, неизбежно покрывается гноем через сутки. Слой крови между краями раны при выходе из нее, следовательно, неизбежно оказывался подверженным влиянию сильнейшего септического очага. Что же мешало крови загнить, как бы это случилось, если бы она была не между разорванными живыми тканями, а между двумя стеклянными пластинками или же какими-нибудь другими неживыми веществами?» «Что же мешает гнилостной бактерии распространяться в этой, так легко разлагающейся среде? Фагоцитоз дает нам ответ на это. Кровь, находящаяся между краями раны, быстро наполняется фагоцитами, охраняющими и захватывающими гнилостных микробов, как только они пробуют проникнуть в нее. Если фагоцитоз может бороться со столь сильно концентрированными патогенными микробами, то мало вероятно, чтобы он оказался несостоятельным относительно микробов, находящихся в воздухе, следовательно, при условиях, гораздо менее благоприятных для них. Это подтверждает наш вывод, что при операциях нечего тревожиться пылью в воздухе; исследования фагоцитарной реакции значительно дополнили теорию антисептического лечения в хирургии».

Можно даже пытаться усилить фагоцитоз при хирургических операциях, особенно в брюшной полости, вызывая здесь искусственное асептическое воспаление при помощи различных веществ, безвредных по своему существу, но притягивающих множество лейкоцитов. В лабораторной практике это производится ежедневно для увеличения сопротивляемости организма относительно внутриперитонеальных впрыскиваний различных микробов. Дюргам советует распространить этот метод и относительно человеческой медицины, и некоторые хирурги уже приступили к попыткам в этом направлении.

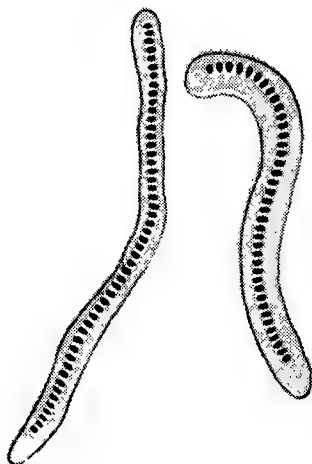
Применение клеточной теории иммунитета к изысканию новых микробов заразных болезней уже увенчалось успехом. Ру и Нокар старались культивировать внутри организма вирус повального воспаления легких рогатого скота. Они остановили свой выбор на кролике, животном, обладающем естественной невосприимчивостью к этой инфекции. Думая, что в этом иммунитете фагоциты должны играть важную роль как разрушители предполагаемых микробов, им пришла мысль устранить последних от фагоцитарной прожорливости. С этой целью они наполнили вирусом повального воспаления легких рогатого скота мешочки из коллодиума или из сердцевинки бузины и вводили их в брюшную полость кроликов. Через некоторое время ученые эти убедились в том, что в содержимом мешочков, пропитанном жидкостями кролика, животного невосприимчивого, развились специфические микробы — самые мелкие из всех, открытых до сих пор. При помощи культур этого микроба, приготовленных в подходящих средах, они выработали метод вакцинирования животных, который начинает уже давать хорошие результаты в практике, как было упомянуто в главе XV. Таким образом, способ этот, обогатив науку новым предохранительным средством, расширил этот отдел наших знаний, осуществивший уже такие большие успехи с тех пор, как медицина стала точной наукой под влиянием открытий и идей Пастера.

В короткое время человечество овладело не только множеством в высшей степени важных медицинских понятий, но и действительными средствами для борьбы с целым рядом опаснейших болезней для человека и домашних животных.

Наука далеко не сказала своего последнего слова, но добытые усовершенствования в широкой степени достаточны, для того чтобы опровергнуть пессимистические идеи, вызванные боязнью болезней и чувством нашего бессилия в борьбе с ними.



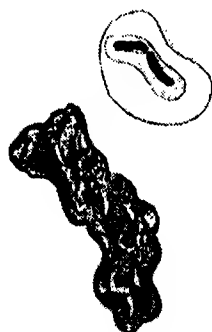
Фиг. 1. Амеба, обработанная нейтральной краской.



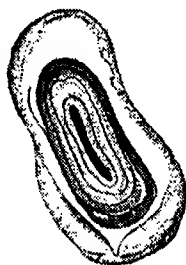
Фиг. 2. Стрептококк, окруженный защитительной оболочкой.



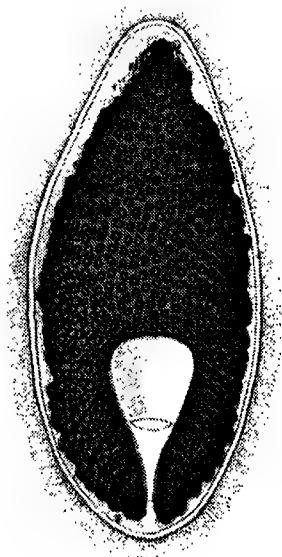
Фиг. 3. Туберкулезный бацилл, окруженный прозрачной оболочкой и заключенный в гигантской клетке Meripops.



Фиг. 4. Другой туберкулезный бацилл, окруженный двумя оболочками.

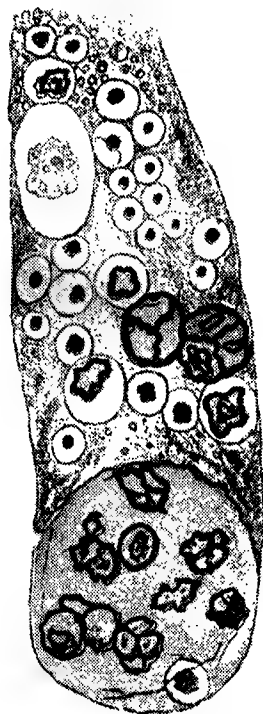
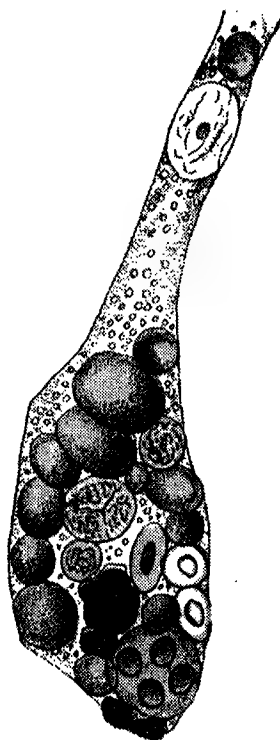


Фиг. 5. Туберкулезный бацилл, окруженный целым рядом концентрических слоев.

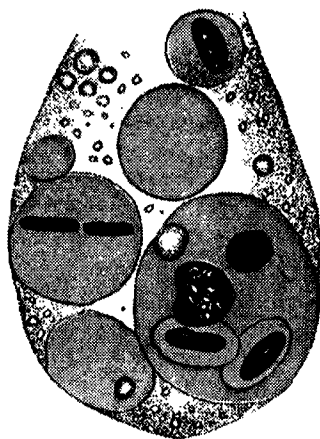


Фиг. 6. Молодая планария, некоторое время после того, как она насосалась гусиной крови.

Фиг. 7. Кишечная клетка планарии, наполненная красными шариками гуся, входящими в процессе пищеварения.



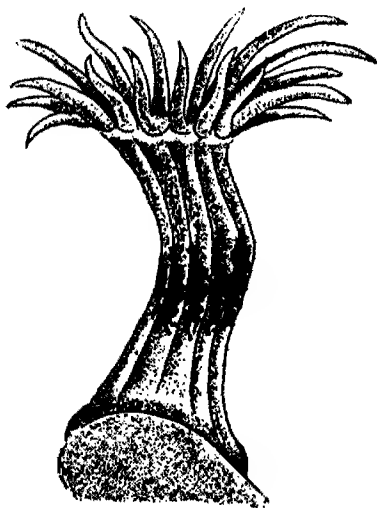
Фиг. 8. Пищеварение красных шариков гуся внутри кишечной клетки планарии.



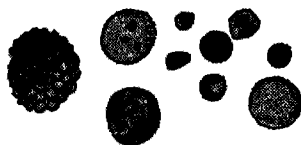
Фиг. 9. Часть кишечной клетки планарии, обработанная красной нейтральной краской ($1\frac{2}{3}$).



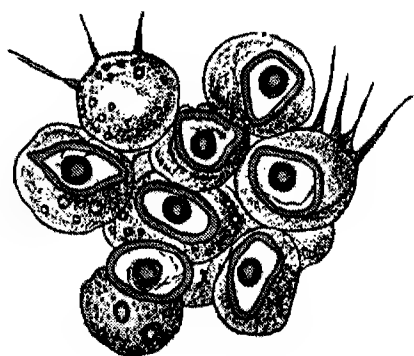
Фиг. 10. Продольный разрез актинии (по Голларду).



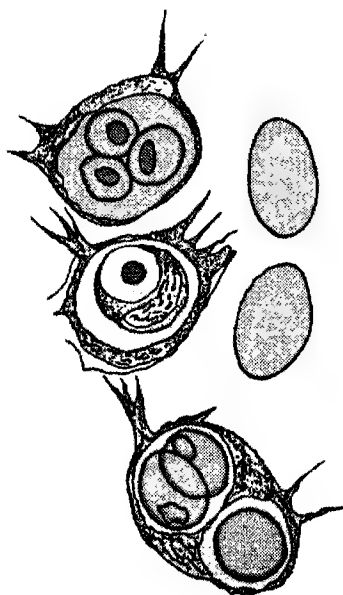
Фиг. 11. Актиния, проглотившая кармию, скопленный в мезентеральных нитях.



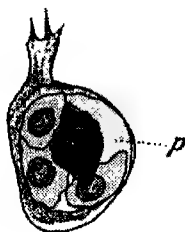
Фиг. 12. Часть мезентеральной нити актинии, окрашенная однопроцентным раствором нейтральной краски.



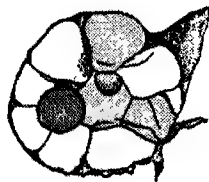
Фиг. 13. Лейкоциты личинки майского жука, включающие шарики гуся.



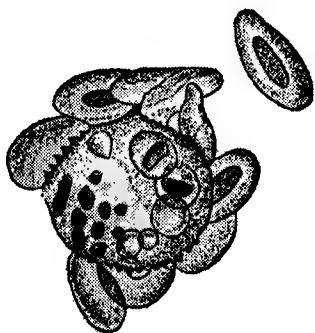
Фиг. 14. Свободные и поглощенные лейкоцитами улитки (*Heilix pomatia*) красные шарики гуся, через сутки после впрыскивания крови гуся.



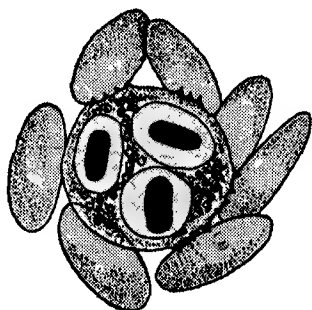
Фиг. 15. Лейкоцит личинки майского жука, через неделю после последнего впрыскивания крови гуся.



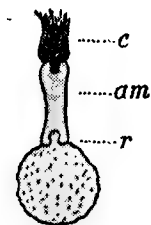
Фиг. 16. Лейкоцит из брюшной полости золотой рыбки, после поглощения красных шариков морской свинки.



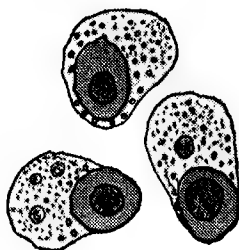
Фиг. 17. Макрофаг морской свинки, поедающий и переваривающий красные шарики гуся.



Фиг. 18. Макрофаг морской свинки во время поедания и переваривания красных шариков гуся. Прижизненная окраска нейтральной красной краской Эрлиха.



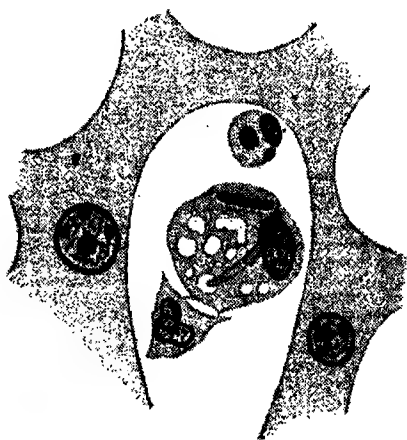
Фиг. 19. Схема теории Эрлиха. *c* — комплемент (алексин, питав); *am* — амбоцептор (фиксатор); *r* — приемник красного шарика. (По Левадиту).



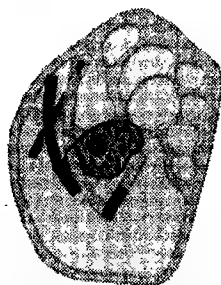
Фиг. 20. Быстрое захватывание красных шариков гуся макрофагами.



Фиг. 21. Реакция фагоцитов голубя против бацилл человеческого туберкулеза.



Фиг. 22. Макрофаг печени сибиряк-венной крысы.



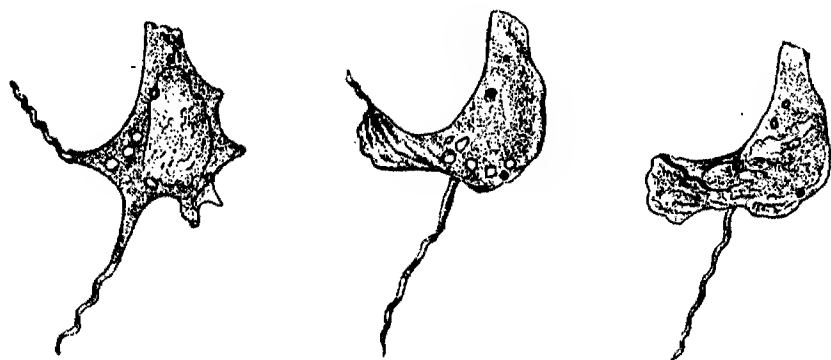
Фиг. 23. Печеночный макрофаг крысы с бактеридами.



Фиг. 24. Макрофаг крысы, наполненный бактеридами.



Фиг. 25. Два макрофага крысы, поглотившие бактерий.

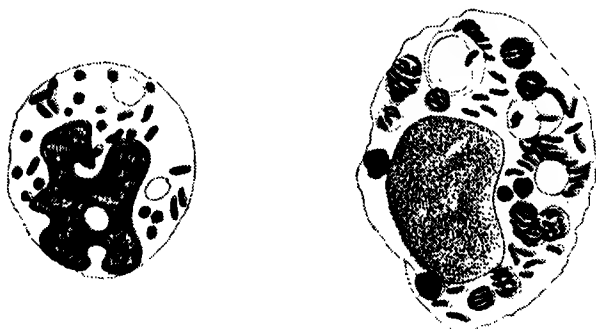


Фиг. 26—28. Разные стадии поглощения спироцеллы лейкоцитом морской свинки.

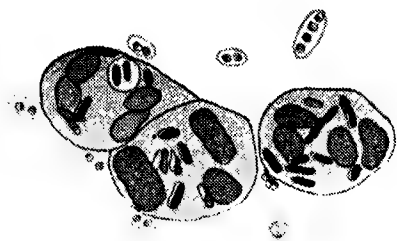




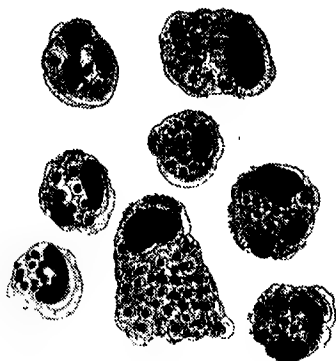
Фиг. 32 и 33. Фагоцитоз спиралл возвратного тифа.
(По Савченко).



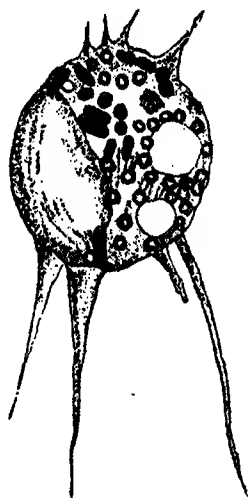
Фиг. 34 и 35. Различная судьба холерных вибрионов
внутри микро- и макрофага.



Фиг. 36. Брюшинный экссудат морской свинки с свободными стрептококками и с бациллами *Proteus*, поглощенными макрофагами.

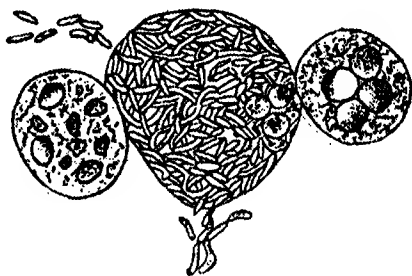


Фиг. 37. Лейкоциты кролика, наполненные тетаническими спорами.



Фиг. 38. Брюшинный макрофаг морской свинки, поглотивший бацилл *Coli*. Прижизненная окраска нейтральной краской.

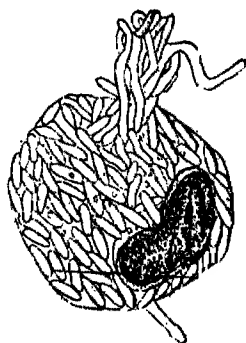
Фиг. 39. Пфайферовское явление с холерным вибрионом в брюшной полости.



Фиг. 40. Вибрионы (*V. Metchnikowi*), развившиеся внутри макрофага предохраненной свинки.



Фиг. 41. Вибрионы (*V. Metchnikowi*), развившиеся в капле экссудата предохраненной свинки. Вибрионы разорвали макрофага и распространились в жидкости.



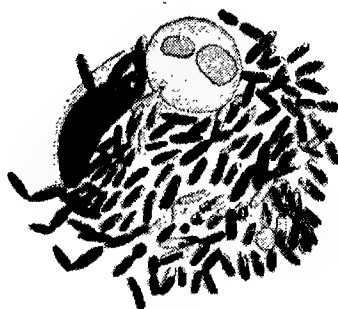
Фиг. 42. Культура чумной бактерии, развившаяся внутри макрофага морской свинки.



Фиг. 43. Макрофаг морской свинки, наполненный чумными бактериями.



Фиг. 44. Макрофаг морской свинки с чумными бактериями, которые начинают выходить из протоплазмы.



Фиг. 45. Макрофаг морской свинки, лопнувший вследствие развития внутри него чумных бактерий.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИЛЬЯ ИЛЬИЧ МЕЧНИКОВ И ЕГО КНИГА «НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ В ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ»	5
--	---

«НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ В ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ»

Господам Дюкло и Ру	20
Предисловие к русскому изданию	21
Предисловие к французскому изданию	23
Введение	25

Значение изучения невосприимчивости с общей точки зрения. — Роль паразитов в заразных болезнях. — Отравление микробными продуктами. — Сопротивление организма против наводнения микробов. — Естественная и искусственная невосприимчивость. — Невосприимчивость к микробам и невосприимчивость к ядам.

Глава I. Невосприимчивость одноклеточных организмов	36
---	----

Заразные болезни одноклеточных организмов. — Внутриклеточное пищеварение у простейших. — Амебодиастаз. — Роль пищеварения при защите простейших против заразных паразитов. — Защита парамециумов против микробов. — Роль чувствительности в защите низших организмов. — Невосприимчивость одноклеточных к ядам. — Приучение бактерий к ядовитым веществам. — Выделение защитительных оболочек бактериями. — Приспособление дрожжей к ядам. — Приспособление дрожжей к галактозу. — Подчинение низших организмов физико-химическому закону Вебер-Фехнера.

Глава II. Некоторые сведения относительно невосприимчивости многоклеточных растений 55

Заразные болезни растений. — Плазмодии миксомицет и их химиотаксия. — Приучение плазмодиев к ядам. — Патогенное действие склеротинии на явнотрачных. — Зарубцовывание у растений. — Защита растений против бактерий. — Чувствительность растительных клеток к осмотическому давлению. — Приспособление растений к последнему. — Зависимость химических явлений от чувствительности растительных клеток. — Закон Вебер-Фехнера.

Глава III. Предварительные замечания относительно невосприимчивости в животном царстве 68

Примеры естественной невосприимчивости между беспозвоночными. — Невосприимчивость против микробов и отсутствие чувствительности к микробным ядам — два различных свойства. — Невосприимчивый организм не освобождается от микробов помощью выделительных органов. — Он уничтожает их рассасыванием. — Судьба посторонних тел в организме. — Рассасывание клеток. — Внутриклеточное пищеварение. — Оно производится помощью растворимых ферментов. — Пищеварение у планарий и актиний. — Актинодиастиз. — Переход от внутриклеточного пищеварения к пищеварению выделенными соками. — Пищеварение у высших животных. — Энтерокиназ и роль его в пищеварении. — Психические и нервные элементы в пищеварении. — Приспособление панкреатического выделения к роду пищи. — Выделение пепсина в кровь и мочу.

Глава IV. Обратное всасывание элементов 98

Пищеварение в тканях. — Резорбирование клеток у беспозвоночных. — Резорбирование красных шариков фагоцитами позвоночных. — Фагоциты. — Различные виды этих клеток. — Макрофаги и микрофаги. — Роль первых в резорбировании организованных элементов. — Пищеварительная способность макрофагных органов. — Растворение красных шариков кровяными серумами. — Два вещества, действующие при гемолизе. — Макроцитаз и фиксатор. — Аналогия последнего с энтерокиназом. — Устранение макроцитаз во время фаголиза. — Устранение фаголиза. — Резорбирование сперматозоидов. — Присутствие фиксаторов в плазме. — Происхождение фиксаторов.

Глава V. Резорбирование белковых жидкостей . . . 143

Рассасывание белковых жидкостей. — Осаждающие вещества кровяной сыворотки (précipitines), появляющиеся вследствие резорбирования серумов и молока. — Рассасывание желатины. — Лейкоцитарное происхождение фермента, переваривающего желатину. — Антиэнзимы. — Антиствораживающее вещество. — Антицитотоксины. — Антигемотоксичные серумы. — Их две составные части: антицитаз и антификсатор. — Действие антицитаза. — Антиспермотоксины. — Происхождение антицитотоксинов. — Теория Эрлиха относительно этого вопроса. — Происхождение антигемотоксина. — Происхождение антиспермотоксина. — Производство этих противовеществ кастрированными самцами. — Антиспермофиксатор, полученный при устранении семенных тел. — Распределение спермотоксина и антиспермотоксина в организме.

Глава VI. Естественный иммунитет против микробов 169

Естественный иммунитет и состав жидкостей организма. — Культивирование микробов инфлуэнцы и повального воспаления легких рогатого скота в жидкостях невосприимчивых животных. — Соппротивление дафний относительно бластомицет. — Примеры естественного иммунитета у насекомых и мягкотелых. — Невосприимчивость рыб к сибирской язве. — Невосприимчивость лягушек к сибирской язве, к микробу Эрнста, к бациллу мышинной септицемии и к холерному вибриону. — Естественный иммунитет каймана. — Иммунитет курицы и голубя к сибирской язве и человеческой чохотке. — Иммунитет собаки и крысы к сибиреязвенной палочке. — Невосприимчивость млекопитающих к сибиреязвенным вакцинам. — Иммунитет морской свинки к спириллам, вибрионам и стрептококкам. — Естественный иммунитет к анаэробным бациллам. — Судьба бластомицет и трипанозом в невосприимчивом организме.

Глава VII. Механизм естественного иммунитета против микробов 220

Разрушение микробов при естественном иммунитете есть резорбирование. — Роль воспаления при естественном иммунитете. — Существенное значение микрофагов в иммунитете против микробов. — Химиотаксия лейкоцитов и поглощение микробов. — Фагоциты способны поглощать живых и ви-

рулентных микробов. — Переваривание микробов внутри фагоцитов совершается чаще всего в слабокислой среде. — Бактерицидные свойства серумов. — Фагоцитарное происхождение бактерицидного вещества. — Теория выделения бактерицидного вещества лейкоцитами. — Сравнение бактерицидных свойств серумов и кровяных плазм. — Бактерицидное вещество серума не должно быть рассматриваемо как продукт выделения лейкоцитов; оно остается внутри фагоцитов, пока последние невредимы. — Цитазы. — Два вида цитазов: макро- и микроцитазы. — Цитазы — суть эндоэнзимы, приближающиеся к трипсинам. — Изменение способности окрашивания и формы микробов внутри фагоцитов. — Отсутствие и редкость фиксаторов в серуме естественно иммунных животных. — Агглютинация не играет никакой существенной роли в механизме естественной невосприимчивости. — Отсутствие антиоксидических свойств в жидкостях организма при естественном иммунитете. — Фагоциты уничтожают микробов, причем до поглощения последних токсины их не нейтрализованы.

Глава VIII. Обзор фактов приобретенного иммунитета против микробов 258

Открытие ослабленных вирусов и применение его к прививкам против инфекционных болезней. — Вакцинация микробными продуктами. — Вакцинация серумами. — Приобретенный иммунитет лягушки к болезни синего гноя. — Приобретенный иммунитет к вибрионам. — Внеклеточное разрушение холерного вибриона. — Роль двух веществ в пфейфферовском явлении. — Специфичность фиксаторов. — Фагоцитоз и отношение его к внеклеточному разрушению вибрионов. — Роль фагоцитоза в приобретенной невосприимчивости к вибрионам. — Судьба спирилл возвратного тифа в организме предохраненной свинки. — Приобретенный иммунитет против микробов тифа и синего гноя. — Приобретенный иммунитет против бацилл свиной краснухи и сибирской язвы. — Приобретенный иммунитет против стрептококка. — Приобретенный иммунитет крыс против трипанозом.

Глава IX. Механизм приобретенной невосприимчивости против микробов 309

Цитазы и фиксаторы. — Только последние увеличиваются в предохраненном организме. — Свойства фиксаторов. — Отличие их от агглютинативных веществ. — Роль по-

следних в приобретенной невосприимчивости. — Предохранительные свойства жидкостей невосприимчивого организма. — Стимулирующее действие жидкостей. — Предохранительная способность серума не может служить мерилom приобретенного иммунитета. — Примеры приобретенного иммунитета, в которых серумы не обнаруживают предохранительной способности. — Фагоцитоз в случае приобретенной невосприимчивости. — Отрицательная химиотаксия лейкоцитов. — Теория ослабления микробов жидкостями невосприимчивых животных. — Опровержение этой теории. — Фагоцитоз происходит без предварительной нейтрализации микробных токсинов. — Происхождение фиксирующих и предохранительных свойств жидкостей. — Отношение этих способностей к фагоцитозу. — Теория «боковых цепей» Эрлиха и фагоцитарная теория.

Глава X. Быстро приобретенная и переходящая невосприимчивость к микробам, вызванная специфическими и нормальными серумами или другими веществами или микробами, чем те, против которых хотят предохранить организм 370

Невосприимчивость, вызванная специфическими серумами. — Аналогия между механизмом этой невосприимчивости и той, которая наблюдается в невосприимчивости, вызванной патогенными микробами и их продуктами. — Роль фагоцитоза в приобретенной невосприимчивости помощью специфических серумов. — Влияние опия на ход иммунизации этими серумами. — Стимулирующее действие специфических серумов. — Предохранительное и возбуждающее действие нормальных серумов. — Влияние других жидкостей, помимо серума: бульона, мочи, физиологической воды и т. д. Антагонизм между сибиреязвенными палочками и некоторыми другими бактериями.

Глава XI. Естественная невосприимчивость против токсинов 401

Примеры естественной невосприимчивости против токсинов. — Невосприимчивость пауков и скорпионов к тетаническому яду. — Невосприимчивость скорпиона к собственному яду. — Противоядная способность крови скорпиона. — Невосприимчивость личинок *Oryctes* и сверчков к тетаническому яду. — Невосприимчивость и чувствительность лягушек к этому яду. — Естественный иммунитет рептилий к тетаниче-

скому яду. Противотетаническое свойство крови кайманов. — Невосприимчивость змей к змеиному яду. — Невосприимчивость курицы к тетаническому яду. — Невосприимчивость ежа к микробным и животным ядам. — Невосприимчивость крысы к дифтеритному яду.

Глава XII. Искусственная невосприимчивость против токсинов 421

Привыкание к ядам. — Искусственная невосприимчивость к бактериальным и растительным токсинам и к змеиному яду. — Главные способы иммунизации. — Предохранение посредством токсинов и токсонидов. — Предохранение от дифтеритного токсина. — Явления, происходящие во время предохранения против токсинов. — Повышения температуры тела. — Лейкоцитоз. — Развитие антитоксической способности — свойства антитоксинов. — Образ действия антитоксинов. — Действие антитоксинов *in vitro*. — Их действие в организме. — Влияние живых частей на соединение антитоксина с токсином. — Антитоксическое действие неспецифических сывороток, сывороток предохраненных животных и бульонов. — Невосприимчивость к токсинам не находится в прямом отношении к содержанию антитоксина в жидкостях организма. — Усиленная чувствительность организма после повторных впрыскиваний токсинов. — Ослабление чувствительности организма, сделавшегося невосприимчивым к токсинам. — Гипотезы о природе и о происхождении антитоксинов. — Гипотеза о превращении токсинов в антитоксины. — Гипотеза о происхождении антитоксинов от рецепторов, отделившихся от клеток. — Гипотеза о нервном источнике антитоксина против столбняка. — Фиксирование столбнячного яда веществом нервных центров. — Отношение между сапонином и холестерином. — Противомышьяковая сыворотка. — Роль фагоцитов в борьбе организма против ядов. — Вероятное участие фагоцитов в производстве антитоксина.

Глава XIII. Невосприимчивость кожи и слизистых оболочек 498

Защитительная функция кожи. — Отпадение чешуек эпидермиса как средство избавления организма от микробов. — Локализация и задержка микробов в коже. — Вмешательство фагоцитов в защите кожи. Удаление микробов со слизистой оболочки. — Микроби-

цидная роль слез. — Всасывание токсинов слизистой оболочкой. — Защита роговой оболочки. — Удаление микробов слизистой оболочкой носа. — Защита дыхательных путей. — Пыльные клетки. — Всасывание ядов дыхательными путями. — Предполагаемая микробицидная способность слюны. — Роль микробных продуктов в защите ротовой полости. — Антитоксическая роль пепсина. — Защитительная роль кишок. — Отсутствие микробицидного действия кишечных ферментов. — Защитительная функция желчи. — Антитоксическая роль пищеварительных ферментов. — Вспомогательная и мешающая роль кишечных микробов. — Разрушение токсинов этими микробами. — Защитительная роль печени. — Защитительная функция лимфоидных органов кишок. — Защитительная роль слизистых оболочек половых органов. — Самоочищение влагалища.

Глава XIV. Невосприимчивость, приобретенная естественным путем 533

Невосприимчивость, приобретенная после выздоровления от заразных болезней. — Невосприимчивость, приобретенная при перемежающейся лихорадке. — Гуморальные свойства выздоравливающих от тифа. — Предохранительная способность крови выздоровевших от азиатской холеры. — Антитоксическая способность крови выздоровевших от дифтерита. Невосприимчивость, приобретенная наследственным путем. — Отсутствие наследственной невосприимчивости в строгом смысле слова. — Невосприимчивость, переданная кровью матери и желточным веществом. — Невосприимчивость, переданная молоком матери.

Глава XV. Прививки 559

I. Ослопрививание. — II. Предохранительные прививки против овечьей оспы. — III. Предохранительные прививки против бешенства. — IV. Предохранительные прививки против чумы рогатого скота. — V. Предохранительные прививки против сибирской язвы. — VI. Предохранительные прививки против симптоматического карбункула. — VII. Предохранительные прививки против свиной краснухи. — VIII. Предохранительные прививки против повального воспаления легких рогатого скота. — IX. Предохранительные прививки против тифа. — X. Предохранительные прививки против человеческой чумы. — XI. Предохранительные прививки против tetануса. — XII. Предохранительные прививки против дифтерита.

Глава XVI. Исторический очерк наших знаний об иммунитете 615

Способы предохранения против змеиного яда и против воспаления легких рогатого скота у диких народов. — Вариолизация и оспопрививание. — Открытие ослабления вирусов и прививок ослабленными микробами. — Теория истощения среды как причина приобретенной невосприимчивости. — Теория веществ, мешающих размножению микробов в невосприимчивом организме. — Теория локализации невосприимчивости. — Теория приспособления клеток предохраненного организма.

Наблюдения присутствия микробов в белых кровяных шариках. — История фагоцитоза и теория фагоцитов. — Многочисленные нападения на эту теорию. — Теория бактерицидного свойства жидкостей. — Теория антитоксической способности жидкостей. Внеклеточное разрушение микробов. — Аналогия между бактериолизом и гемолизом. — Теория боковых цепей. — Успехи фагоцитарной теории. — Попытки согласить ее с гуморальной теорией. — Современное положение вопроса невосприимчивости.

Глава XVII. Заключение 661

Способы защиты организма против заразных начал. — Рассасывание микробов. — Фагоциты и роль их при воспалении. — Действие фагоцитов при резорбировании микробов. — Цитазы — ферменты фагоцитов. — Цитазы тесно связаны с фагоцитами. — Фиксаторы и роль их в приобретенной невосприимчивости. — Фиксаторы выделяются фагоцитами и легко переходят в жидкости организма. — Внутренний механизм действия фиксаторов. — Приспособление фагоцитов разрушать микробов при приобретенной невосприимчивости. — Разница между фиксаторами и агглютининами. — Антитоксины и аналогия их с фиксаторами. — Гипотеза о происхождении антитоксинов. — Клеточный иммунитет носит характер общего явления. — Чувствительность и роль ее в иммунитете. — Применение теории иммунитета к медицинской практике.

Другие книги нашего издательства:



URSS

Серия «Из наследия мировой философской мысли»

«Теория познания»

- Мечников И. И. Сорок лет искания рационального мировоззрения.
 Гельмгольц Г. О цели и об успехах естествознания.
 Гельмгольц Г. О зрении человека. Новейшие успехи теории зрения.
 Кондильяк Э. Б. Трактат об ощущениях.
 Робинз Ж. Б. О природе: Естественная иерархия форм бытия.
 Дюбуа-Реймон Э. Г. О границах познания природы: Семь мировых загадок.
 Дюбуа-Реймон П. Границы познания в области точных наук.
 Кабанис П. Отношения между физической и нравственной природой человека. В 2 т.
 Ле Дантек Ф. Познание и сознание. Философия XX века.
 Милль Дж. Ст. О некоторых важнейших вопросах познания.
 Вундт В. О инстинкте и критическом реализме.
 Геккель Э. Мировые загадки: Общедоступные очерки монистической философии.
 Риль А. Теория науки и метафизика с точки зрения философского критицизма.
 Липс Т. Философия природы.
 Фолькман П. Теория познания естественных наук.
 Ферварн М. Механика душевной жизни.
 Юркевич П. Д. Язык физиологов и психологов.
 Соколов В. В. Философия духа и материи Рене Декарта.
 Шпет Г. Г. Проблема причинности у Юма и Канта.

«Философия науки»

- Джэдд Дж. Пришествие эволюции: История Великого переворота в науке.
 Кроль Дж. Философская основа эволюции.
 Дриш Г. Витализм. Его история и система.
 Пуанкаре А. Наука и гипотеза.
 Пуанкаре А., Кутюра Л. Математика и логика.
 Аристотель. Физика.
 Люгем П. Физическая теория. Ее цель и строение.
 Ренан Э. Будущее науки.
 Лейбниц Г. В. Труды по философии науки.
 Мах Э. Принципы сохранения работы: История и корень его.
 Мах Э. Популярно-научные очерки.
 Джевокс У. С. Основы науки: Трактат о логике и научном методе.
 Гершель Дж. Философия естествознания; Об общем характере исследования природы.
 Уэвелл У. История философии греческих школ по отношению ее к физической науке.
 Рей А. Энергетическое и механическое миропонимание с точки зрения теории познания.
 Льюис Г. Н. Анатомия науки.
 Навиль Э. Логика гипотезы.
 Кузнецов Б. Г. Этюды о метанауке.
 Кузнецов Б. Г. Эволюция картины мира.
 Таннери П. Исторический очерк развития естествознания в Европе (1300–1900 гг.).
 Даннеман Ф. История естествознания: Естественные науки в их развитии и взаимодействии. Кн. 1–3.

Другие книги нашего издательства:



URSS

Медицина

Гиппократ. О природе человека.

Фримэн Р. Магнитный резонанс в химии и медицине.

Яровой В. К., Яровой В. В. Учебник мануальной медицины.

Бреслав И. С., Брянцева Л. А. Дыхание — ключ к здоровью: Мифы и реальность.

Рейф И. Е. Технология отдыха: Статическая гимнастика как лекарство от усталости.

Бадмаев П. А. Главное руководство по врачебной науке Тибета «Жуд-Ши».

Каминский Ю. Г., Косенко Е. А. Популярно и не очень о болезни Альцгеймера.

Косенко Е. А., Каминский Ю. Г. Клеточные механизмы токсичности аммиака.

Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза.

Гундорова Р. А., Иванов А. Н., Плетнев В. В. Медикаментозная терапия сосудистых заболеваний глаза.

Кубряк О. В. Восприятие сердцебиений и когнитивные аспекты кардиоритма.

Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунология образноязычающих рецепторов.

Лебедев К. А. и др. Непереносимость зубопротезных материалов.

Николс Дж. Г. и др. От нейрона к мозгу. Пер. с англ.

Львовская З. Д. (ред.) ФИЗИОТЕРАПИЯ: глоссарий текстовых конвенций (испанский, английский, французский, русский). В 2 т.

Рыбин В. А. Эвтаназия. Медицина. Культура.

Ревич Б. А., Малеев В. В. Изменения климата и здоровье населения России.

Илларионов В. Е. Научно-практические основы информационной медицины.

Илларионов В. Е. Магнитотерапия.

Илларионов В. Е. Терминологический словарь-справочник физиотерапевта.

Илларионов В. Е. Теория и практика лазерной терапии: Учебное руководство.

Дмитриева Н. В. Превентивная медицина.

Стародубцева М. Н. Пероксинитрат в физиологии и патологии клеток крови.

Донцов В. И., Крутько В. Н., Труханов А. И. Медицина антиярения.

Крутько В. Н., Донцов В. И. Системные механизмы и модели старения.

Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований.

Леках В. А. Прикладная медицина — постановка и решение задач.

Леках В. А. Больные вопросы современной онкологии и новые подходы в лечении онкологических заболеваний.

Агарков С. Т. Супружеская дезадаптация.

Кашенко Е. А. Основы социокультурной сексологии.

Физиология

Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга.

Павлов И. П. Физиология больших полушарий головного мозга.

Павлов И. П. Лекции о работе главных пищеварительных желез.

Тарханов И. Р. Дух и тело: Коренная разница между областью психических и физических явлений в организме.

Данилевский А. Я. Исследования над спинным и головным мозгом лягушки и частью высших животных.

Корсаков С. С. Вопросы клинической психиатрии.

Бернар К. Введение к изучению опытной медицины.

Леках В. А. Ключ к пониманию физиологии.

Другие книги нашего издательства:



URSS

Биология

Галимов Э. М. Феномен жизни. Происхождение и принципы эволюции.

Галимов Э. М. (ред.) Проблемы зарождения и эволюции биосферы.

Афанасьев В. Г. Мир живого: Системность, эволюция и управление.

Казначеев В. П. Учение В. И. Вернадского о биосфере и ноосфере.

Иорданский Н. Н. Организмы, виды и эволюция.

Назаров В. И. Эволюция не по Дарвину: Смена эволюционной модели.

Тыщенко В. П. Введение в теорию эволюции: Курс лекций.

Бердников В. А. Основные факторы макроэволюции.

Мюллер Ф. За Дарвина.

Шлегель Г. Г. История микробиологии. Пер. с нем.

Заварзин Г. А. Трп жизни великого микробиолога.

Гнатик Е. Н. Генетика человека: Былое и грядущее.

Гнатик Е. Н. Генетическая инженерия человека: Вызовы, проблемы, риски.

Попов В. В. Геномика с молекулярно-генетическими основами.

Богатых Б. А. Фрактальная природа живого.

Яшин А. А. Живая материя. Кн. 1-3.

Яшин А. А. Феноменология ноосферы: Предтеча ноосферы. Кн. 1, 2.

Фридман М. В., Фридман В. С. Логика для биологов.

Заренков Н. А. Семантическая теория биологической жизни.

Заренков Н. А. Биосимметрика.

Шевцова В. М. Гены и социальная эволюция.

Твердислов В. А. (ред.) Проблемы биологической физики.

Твердислов В. А., Сидорова А. Э., Яковенко Л. В. Биофизическая экология.

Блюменфельд Л. А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики.

Комиссаров Г. Г. Фотосинтез: физико-химический подход.

Смит Дж. Математические идеи в биологии.

Джермен М. Количественная биология в задачах и примерах.

Урманцев Ю. А. Симметрия природы и природа симметрии.

Малиновский А. А. Тектология. Теория систем. Теоретическая биология.

Бейтсон Г. Разум и природа: неизбежное единство. Пер. с англ.

Бейтсон Г. Шаги в направлении экологии разума. Кн. 1-3. Пер. с англ.

Наши книги можно приобрести в магазинах:

«НАУКУ — ВСЕМ!» (м. Профсоюзная, Нахимовский пр-т, 56. Тел. (499) 724-2545)

«Библио-Глобус» (м. Лубянка, ул. Мясницкая, 6. Тел. (495) 625-2457)

«Московский дом книги» (м. Арбатская, ул. Новый Арбат, 8. Тел. (495) 283-8242)

«Молодая гвардия» (м. Полянка, ул. Б. Полянка, 28. Тел. (495) 238-5001, 780-3370)

«Дом научно-технической книги» (Ленинский пр-т, 40. Тел. (495) 137-6019)

«Дом книги на Ладомской» (м. Бауманская, ул. Ладомская, 8, стр. 1.

Тел. 267-0302)

«СПб. дом книги» (Невский пр., 28. Тел. (812) 448-2355)

«100 000 книг» (г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 13. Тел. (343) 22-12-979)

Сеть магазинов «Дом книги» (г. Екатеринбург, ул. Антона Валека, 12.

Тел. (343) 253-50-18)

Тел./факс:

+7 (499) 724-25-45
(многоканальный)

E-mail:

URSS@URSS.ru

<http://URSS.ru>

Уважаемые читатели! Уважаемые авторы!

Наше издательство специализируется на выпуске научной и учебной литературы, в том числе монографий, журналов, трудов ученых Российской академии наук, научно-исследовательских институтов и учебных заведений. Мы предлагаем авторам свои услуги на выгодных экономических условиях. При этом мы берем на себя всю работу по подготовке издания — от набора, редактирования и верстки до тиражирования и распространения.



URSS

Среди вышедших и готовящихся к изданию книг мы предлагаем Вам следующие:

Мечников И. И. Очерк вопроса о происхождении видов.

Мечникова О. Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова.

Серия «Классики науки»

Дарвин Ч. Пангенезис.

Либих Ю. Письма о химии. Кн. 1, 2.

Ньютон И. Математические начала натуральной философии.

Гойгенс Х. Трактат о свете.

Гейзенберг В. Избранные труды.

Мах Э. Механика: Историко-критический очерк ее развития.

Гельмгольц Г. Учение о слуховых ощущениях как физиологическая основа для теории музыки.

Циолковский К. Э. Труды по ракетной технике.

Сморodinский Я. А. Избранные труды.

Лукреций. О природе вещей: Билингва.

Бозций. «Утешение Философией» и другие трактаты.

Тодхантер И. История математических теорий притяжения и фигуры Земли от Ньютона до Лапласа.

Бюффон Ж. Всеобщая и частная естественная история: История и теория Земли.

Лукреций. О природе вещей: Билингва.

Бозций. «Утешение Философией» и другие трактаты.

Серия «Из наследия естественно-научной мысли: биология»

Мечников И. И. Основатели современной медицины: Пастер. Листер. Кох.

Бэр К. Об истории развития животных: Формирование индивидуальных качества особи.

Северцов А. Н. Этюды по теории эволюции: Индивидуальное развитие и эволюция.

Северцов А. Н. Главные направления эволюционного процесса.

Северцов А. Н. Морфологические закономерности эволюции.

Филипченко Ю. А. Эволюционная идея в биологии.

Филипченко Ю. А. Изменчивость и методы ее изучения.

Вейсман А., Спенсер Г. Всемогущество/Недостаточность естественного отбора.

Мензбир М. А. Введение в изучение зоологии и сравнительной анатомии.

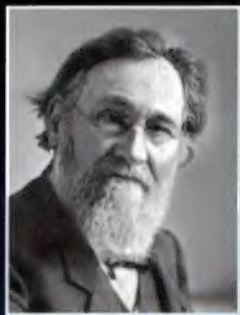
Тарнани И. К. Наши ядовитые животные: Краткий определитель.

Талиев В. И. Основы ботаники в эволюционном изложении.

Ивановский Д. И. Физиология растений.

По всем вопросам Вы можете обратиться к нам:
тел. +7 (499) 724-25-45 (многоканальный)
или электронной почтой URSS@URSS.ru
 Полный каталог изданий представлен
 в интернет-магазине: <http://URSS.ru>

**Научная и учебная
литература**



Илья Ильич МЕЧНИКОВ (1845–1916)

Выдающийся российский биолог и патолог, лауреат Нобелевской премии (1908, совместно с П. Эрлихом). Окончил за два года четырехгодичный курс естественного отделения физико-математического факультета Харьковского университета. В 1867 г. защитил магистерскую диссертацию, а в 1868 г. стал доктором зоологии. Один из основоположников сравнительной патологии, эволюционной эмбриологии, иммунологии. Создал теорию происхождения многоклеточных организмов.

Член-корреспондент (1883) и почетный член (1902) Петербургской академии наук. Совместно с Н. Ф. Гамалеем основал первую в России бактериологическую станцию (1886). В 1888 г. уехал в Париж, где ему была предоставлена лаборатория в институте Л. Пастера. Работал как зоолог, микробиолог, патолог, эпидемиолог, психоаналитик, врач, демограф, геронтолог, философ, — став, по словам И. М. Сеченова, «гордостью русской науки».

Наше издательство предлагает следующие книги:



11588 ID 158436

Отзывы о настоящем издании.



9 785397 025836 >

а так
Вашим
интернет-магазин
OZON.ru
в 16



67898880

Е-mail:
URSS@URSS.ru

Каталог изданий
в Интернете:

http://URSS.ru

URSS

НАШИ НО
КООДИН

(499) 724-25-45

АТЫ 1158, Москва, Нахимовский пр-т, 56